

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 25

SESIÓN EXTRA ORDINARIA VIRTUAL - PRESENCIAL

23, 24 y 25 DE NOVIEMBRE DE 2015

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS
 - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
 - 3.12. ACLARACIONES Y CORRECCIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. DEPIGROID GRAMÍNEAS 100%

Expediente : 20088794
 Radicado : 2015012400
 Fecha : 27/08/2015
 Interesado : Alergólogos Clínicos Asociados
 Fabricante : Laboratorios LETI, S.L:

Composición:

Nombre del componente	Cantidad o porcentaje en la fórmula	
	Vial 1 (1,5 ml)	Vial 2 (2,5 ml)
Extracto alérgico liofilizado despigmentado y polimerizado con glutaraldehído de los siguientes pólenes de gramíneas: <i>Phleum pratense</i> , <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Festuca elatior</i> , <i>Lolium perenne</i> y <i>Poa pratensis</i> .	100 DPP	1.000 DPP)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable subcutánea

Indicaciones: Tratamiento hiposensibilizante específico e individual de pacientes sensibilizados.

Indicado en el tratamiento de: Asma bronquial alérgico, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y otras manifestaciones alérgicas.

Contraindicaciones: Se consideran como contraindicaciones las generales de los tratamientos hiposensibilizantes. Coexistencia de enfermedad renal. Presencia de enfermedad hematológica. Hepatopatía crónica. Procesos infecciosos agudos. Procesos patológicos en los que el paciente recibe betabloqueantes o en los que la adrenalina esté contraindicada. Dermatitis atópica severa. Existencia de enfermedad autoinmune.

Con respecto al embarazo, no existe contraindicación formal para abandonar la inmunoterapia. El médico valorará, en cada caso, si puede ser administrada la inmunoterapia o debe aplazarse.

Precauciones y Advertencias:

Este tratamiento puede entrañar riesgo de reacciones generalizadas a veces graves (urticaria, asma, shock anafiláctico, etc.), por lo que deben seguirse durante toda la duración del mismo las siguientes normas:

- 1) Es de suma importancia que el personal sanitario lea atentamente los requisitos de administración antes de aplicar este extracto.
- 2) El extracto alérgico debe ser administrado siempre bajo supervisión médica
- 3) Los extractos alérgicos sólo deben aplicarse si se dispone de medios inmediatamente accesibles que permitan proceder al tratamiento de un paciente que eventualmente sufra una reacción generalizada (urticaria, asma, shock anafiláctico, etc.), tales como adrenalina preferentemente por vía intramuscular u otros. Por eso estos tratamientos deben realizarse en consultas médicas, Centros de Atención Primaria, Ambulatorios u Hospitales convenientemente dotados. No deben ser administrados en ningún caso en el domicilio del paciente.
- 4) Después de la aplicación de todas y cada una de las dosis el paciente permanecerá 30 minutos como mínimo en el centro donde se le haya administrado el preparado.
- 5) Ante la aparición de cualquier reacción adversa, antes de proseguir el tratamiento, consultar con el médico prescriptor.
- 6) Pauta para la correcta administración de la Adrenalina:

Se administrará preferentemente por vía intramuscular. Adrenalina 1/1.000 a una dosis de 0,01 ml/kg de peso/20 minutos. Una pauta orientativa en caso de ser necesaria una actuación rápida puede ser la siguiente:

Niños hasta 6 años. 0,2 ml

Niños de 6 a 12 años. 0,4 ml

Adultos. 0,5 -0,8 ml

En caso de persistencia de la reacción sistémica podrán ser repetidas dichas dosis cada 15 minutos, hasta un máximo de 3 veces.

Si se considera necesario, trasladar al paciente a un Servicio de Urgencia Hospitalaria.

Es fundamental el seguimiento periódico del enfermo por el médico prescriptor, al cual incumbe realizar cualquier modificación en el tratamiento que el paciente requiera

Reacciones adversas:

En caso de sobredosificación pueden presentarse reacciones locales o generales.

Reacción local difusa (eritema, tumefacción o calor moderados en la proximidad del lugar inyectado).

Si estos síntomas se presentan una o varias horas después de la inyección puede ser necesario no aumentar la dosis o incluso disminuirla. Sólo se aumentará la dosis cuando la anterior haya sido bien tolerada.

Reacción local (empeoramiento del síndrome como consecuencia de la inyección).

Puede ser necesario disminuir la dosis, o incluso aumentar los intervalos.

Reacción general. Ante cualquier indicio de reacción general inmediatamente después de la inyección y, aunque fuera muy discreta en forma de leves molestias (prurito, edema, eritema, urticaria, disnea, cefalea, náuseas, malestar general), debe aplicarse de inmediato el tratamiento habitual en estos casos: adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides, etc.

Interacciones: No se han descrito.

Dosificación y Grupo Etario:

El laboratorio sólo puede facilitar las normas estándar de tratamiento que derivan de la técnica de preparación.

El médico responsable del tratamiento debe adaptar estas normas generales a cada enfermo y a su curso clínico.

El tratamiento debe ser iniciado en un período asintomático.

- Agitar suavemente el vial antes de extraer la dosis.
- Inyectar lentamente por vía subcutánea en un punto situado entre 5 y 10 cm más arriba del codo, y evitando la penetración intravenosa.
- Alternar los brazos.
- No aplicar ningún masaje ni calor sobre la zona inyectada. No realizar ejercicios violentos durante las primeras horas siguientes a la inyección.
- No aumentar las dosis prescritas ni inyectar a intervalos menores de los recomendados.

Vía de Administración: Vía subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta Auto No. 2015006601 generado por concepto emitido

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir (IPP) allegado bajo el número de la referencia

Composición: Cada mL de suspensión contiene

Nombre del componente	Cantidad o porcentaje en la fórmula	
	Vial 1 (1.5 ml)	Vial 2 (2.5 ml)
Extracto alergénico liofilizado despigmentado y polimerizado con glutaraldehído de los siguientes pólenes de gramíneas: <i>Phleum pratense</i>, <i>Dactylis glomerata</i>, <i>Festuca elatior</i>, <i>Lolium perenne</i> y <i>Poa pratensis</i>.	100 DPP	1000 DPP

Indicaciones: Tratamiento hiposensibilizante específico e individual de pacientes sensibilizados a gramíneas: *Phleum pratense*, *Dactylis glomerata*, *Festuca elatior*, *Lolium perenne* y *Poa pratensis*

Indicado como coadyuvante en el manejo de: Asma bronquial alérgico, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y otras manifestaciones alérgicas **que sean producidas por gramíneas: *Phleum pratense*, *Dactylis glomerata*, *Festuca elatior*, *Lolium perenne* y *Poa pratensis*.**

Contraindicaciones: Se consideran como contraindicaciones las generales de los tratamientos hiposensibilizantes. Coexistencia de enfermedad renal. Presencia de enfermedad hematológica. Hepatopatía crónica. Procesos infecciosos agudos. Procesos patológicos en los que el paciente recibe betabloqueantes o en los que la adrenalina esté contraindicada. Dermatitis atópica severa. Existencia de enfermedad autoinmune.

Con respecto al embarazo, no existe contraindicación formal para abandonar la inmunoterapia. El médico valorará, en cada caso, si puede ser administrada la inmunoterapia o debe aplazarse.

Precauciones y Advertencias:

Este tratamiento puede entrañar riesgo de reacciones generalizadas a veces graves (urticaria, asma, shock anafiláctico, etc.), por lo que deben seguirse durante toda la duración del mismo las siguientes normas:

- 1) Es de suma importancia que el personal sanitario lea atentamente los requisitos de administración antes de aplicar este extracto.
- 2) El extracto alergénico debe ser administrado siempre bajo supervisión médica
- 3) Los extractos alergénicos sólo deben aplicarse si se dispone de medios inmediatamente accesibles que permitan proceder al tratamiento de un paciente que eventualmente sufra una reacción generalizada (urticaria, asma, shock anafiláctico, etc.), tales como adrenalina preferentemente por vía intramuscular u otros. Por eso estos tratamientos deben realizarse en consultas médicas, Centros de Atención Primaria, Ambulatorios u Hospitales convenientemente dotados. No deben ser administrados en ningún caso en el domicilio del paciente.
- 4) Después de la aplicación de todas y cada una de las dosis el paciente permanecerá 30 minutos como mínimo en el centro donde se le haya administrado el preparado.
- 5) Ante la aparición de cualquier reacción adversa, antes de proseguir el tratamiento, consultar con el médico prescriptor.
- 6) Pauta para la correcta administración de la Adrenalina:

Se administrará preferentemente por vía intramuscular. Adrenalina 1/1.000 a una dosis de 0,01 ml/kg de peso/20 minutos. Una pauta orientativa en caso de ser necesaria una actuación rápida puede ser la siguiente:

Niños hasta 6 años. 0,2 ml

Niños de 6 a 12 años. 0,4 ml

Adultos. 0,5 -0,8 ml

En caso de persistencia de la reacción sistémica podrán ser repetidas dichas dosis cada 15 minutos, hasta un máximo de 3 veces.

Si se considera necesario, trasladar al paciente a un Servicio de Urgencia Hospitalaria.

Es fundamental el seguimiento periódico del enfermo por el médico prescriptor, al cual incumbe realizar cualquier modificación en el tratamiento que el paciente requiera

Reacciones adversas:

En caso de sobredosificación pueden presentarse reacciones locales o generales.

Reacción local difusa (eritema, tumefacción o calor moderados en la proximidad del lugar inyectado).

Si estos síntomas se presentan una o varias horas después de la inyección puede ser necesario no aumentar la dosis o incluso disminuirla. Sólo se aumentará la dosis cuando la anterior haya sido bien tolerada.

Reacción local (empeoramiento del síndrome como consecuencia de la inyección). Puede ser necesario disminuir la dosis, o incluso aumentar los intervalos.

Reacción general. Ante cualquier indicio de reacción general inmediatamente después de la inyección y, aunque fuera muy discreta en forma de leves molestias (prurito, edema, eritema, urticaria, disnea, cefalea, náuseas, malestar general), debe aplicarse de inmediato el tratamiento habitual en estos casos: adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides, etc.

Interacciones: No se han descrito.

Dosificación y Grupo Etario:

El laboratorio sólo puede facilitar las normas estándar de tratamiento que derivan de la técnica de preparación.

El médico responsable del tratamiento debe adaptar estas normas generales a cada enfermo y a su curso clínico.

El tratamiento debe ser iniciado en un período asintomático.

- Agitar suavemente el vial antes de extraer la dosis.
- Inyectar lentamente por vía subcutánea en un punto situado entre 5 y 10 cm más arriba del codo, y evitando la penetración intravenosa.
- Alternar los brazos.
- No aplicar ningún masaje ni calor sobre la zona inyectada. No realizar ejercicios violentos durante las primeras horas siguientes a la inyección.
- No aumentar las dosis prescritas ni inyectar a intervalos menores de los recomendados.

Vía de Administración: Vía subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.5.0.0.N20.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la Información para prescribir a la indicación conceptuada.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales -

Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.2. REBAMIPIDE

Expediente : 20090101
Radicado : 2015026291/2015118287
Fecha : 09/09/2015
Interesado : Especialidades Oftalmológicas S.A.
Fabricante : Laboratorio Oticoff/ Laboratorio Arbofarma S.A.S.

Composición: Cada mL de suspensión oftálmica contiene 20 mg de rebamipide.

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica estéril

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del síndrome del ojo seco, por estabilización de la película lagrimal al estimular la secreción de mucina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula

Precauciones y Advertencias:

Embarazo y lactancia:

Categoría C: No usar durante la lactancia, ya que puede pasar a través de la leche materna. Usar con precaución durante el embarazo solo si a criterio médico el beneficio potencial supera el riesgo potencia para el feto.

Después de la instilación de este fármaco, el ojo se torna temporalmente nuboso, generalmente este efecto desaparece cinco minutos después de la instalación, por lo tanto se debe evitar conducir u operar máquinas inmediatamente después de esta. Retirar lentes de contacto antes de aplicar el medicamento. No tocar con la punta del gotero ninguna superficie incluyendo el ojo, ya que esto puede contaminar la suspensión. No usar el producto una vez pasada la fecha de vencimiento o caducidad. El envase debe permanecer cerrado después de su uso.

Reacciones adversas: Los efectos adversos incluyen sabor amargo, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño, prurito ocular y visión borrosa. Otros menos frecuentes incluyen: Secreción ocular, dolor ocular, aumento del lagrimeo, edema palpebral, sensación de sequedad, queratitis y obstrucción del conducto lagrimal.

Interacciones: No se han observado interacciones de Rebamipide oftálmico con otros fármacos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

Administrar una gota en el saco conjuntival cuatro veces al día.
Agitar bien antes de usar.

Grupo etario:

Adultos, mayores de 18 años. El uso en niños no está suficientemente soportado

Vía de Administración: Oftálmica

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. 2015007739 generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.1.1., 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 radicado bajo el número de la referencia
- Información para prescribir radicado bajo el número de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.1.1., por cuanto no allego estudios clínicos fase III a más largo plazo que permitieran definir mejor el perfil de seguridad y eficacia del producto en el uso propuesto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

3.1.1.3. ACUPAN® 20 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20098338
Radicado : 2015117310
Fecha : 08/09/2015
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Biocodex

Composición: Cada ampolla de vidrio por 2 mL contiene 20 mg de clorhidrato de nefopam

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Acupan está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de las afecciones dolorosas agudas, especialmente de los dolores post-operatorios.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Niños menores de 15 años, por falta de estudios clínicos
- Convulsiones o antecedentes de trastornos convulsivos
- Riesgos de retención urinaria relacionada con trastornos uretro-prostáticos.
- Riesgo de glaucoma de ángulo agudo.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias especiales:

Existe riesgo de fármacodependencia con Acupan.

Acupan no es un morfínico ni un antagonista de los morfínicos, De este modo, suspender un morfínico en un paciente físicamente dependiente y tratado con Acupan puede conducir a un síndrome de abstinencia.

La relación riesgo / beneficio del tratamiento con Acupan se debe reevaluar periódicamente.

Acupan no está indicado para el tratamiento de afecciones dolorosas crónicas.

Precauciones de empleo:

Se debe ser particularmente prudente en casos de:

- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal, debido al riesgo de acumulación y por consiguiente, al aumento del riesgo de efectos secundarios.
- En los pacientes con patología cardiovascular debido al efecto taquicárdico del producto
- En vista de sus efectos anticolinérgicos, el tratamiento con Acupan no está indicado en pacientes ancianos.

Reacciones adversas:

Los efectos secundarios reportados se clasifican a continuación por sistema-órgano y por la frecuencia, tal como se define enseguida: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1000$, $< 1/100$), raros ($> 1/10.000$, $< 1/1000$) y muy raros ($< 1/10000$)

Sistema- Órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Raros
Trastornos Psiquiátricos			Excitabilidad*, irritabilidad*, alucinación, abuso, fármacodependencia
Trastornos del Sistema Nervioso Central	Somnolencia	Vértigo*	Convulsiones*
Trastornos Cardíacos		Taquicardia*, palpitaciones*	
Trastornos Gastro-intestinales	Náuseas con o sin vómito	Boca seca *	
Trastornos Renales y urinarios		Retención urinaria	
Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración	Hiperhidrosis*		malestar
Trastornos del Sistema inmune			Reacción de hipersensibilidad (urticaria, edema de Quincke, choc anafiláctico)

Interacciones:

Hay que tener en cuenta el hecho de que numerosos medicamentos o sustancias pueden aumentar los efectos depresores del sistema nervioso central, y contribuir con la disminución del estado de alerta. Se trata de derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos y tratamientos de remplazo para la adicción), neurolépticos, barbitúricos, benzodiazepinas, ansiolíticos distintos a las benzodiazepinas (por ejemplo, el meprobamato), hipnóticos, antidepresivos sedantes (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antihistamínicos H1 sedantes, anti- hipertensivos centrales, el baclofeno y la talidomida.

Asociaciones desaconsejadas:

Consumo de alcohol:

Aumento del efecto sedante por el consumo de alcohol.
Puede afectar la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias.
Evitar tomar bebidas alcoholizadas y medicamentos que contengan alcohol.

Asociaciones que se deben tener en cuenta:

Otros medicamentos sedantes:

Derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos y tratamientos de remplazo para adicciones), neurolépticos, barbitúricos, benzodiazepinas, ansiolíticos distintos a las benzodiazepinas (por ejemplo, el meprobamato), hipnóticos, antidepresivos sedantes (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antihistamínicos H1 sedantes, anti-hipertensivos centrales, el baclofeno y la talidomida.

Aumento de la depresión central: la alteración del estado de alerta puede volver peligroso el conducir vehículos o utilizar maquinarias.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:

No hay datos sobre el uso del nefopam en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con la toxicidad reproductiva.

Por consiguiente, como medida de precaución, no se debe recetar el Acupan durante el embarazo.

Lactancia:

Nefopam se excreta en la leche humana y es probable los efectos en los recién nacidos alimentados con leche materna. No se debe utilizar el Acupan durante la lactancia.

Dosificación y Grupo Etario:

Igual que con todos los medicamentos analgésicos, la posología se debe adaptar a la intensidad del dolor y a la respuesta clínica de cada paciente.

Posología:

- Vía IM: Acupan se debe administrar en forma Intra-Muscular profunda. La dosis común recomendada es de 20 mg por inyección. Si es necesario, se puede repetir cada 6 horas sin superar una dosis total de 120 mg / día.
- Vía IV: Acupan se debe administrar por goteo intravenoso lento durante más de 15 minutos, con el paciente en decúbito con el fin de evitar la aparición de efectos secundarios tales como, náuseas, vértigos y sudoración. La dosis única común

recomendada es de 20 mg / inyección, repetida cada 4 horas si es necesario, sin superar una dosis total de 120 mg / día.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia del Acupan en niños menores de 15 años.

Forma de Administración:

Acupan se puede administrar en las soluciones comunes para perfusión (solución isotónica de cloruro de sodio o solución de glucosa). Se recomienda evitar la mezcla en la misma jeringa, de Acupan con otros productos inyectables.

Vía de Administración: Intra-Muscular profunda

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
- Prospecto versión enero de 2013
- Resumen de las características versión Noviembre 2012

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 ampolleta de vidrio por 2 mL contiene 20 mg de clorhidrato de nefopam

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Acupan está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de las afecciones dolorosas agudas, especialmente de los dolores post-operatorios.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**
- **Niños menores de 15 años, por falta de estudios clínicos**
- **Convulsiones o antecedentes de trastornos convulsivos**

- Riesgos de retención urinaria relacionada con trastornos uretro-prostáticos.
- Riesgo de glaucoma de ángulo agudo.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias especiales:

Existe riesgo de fármacodependencia con Acupan.

Acupan no es un morfínico ni un antagonista de los morfínicos, De este modo, suspender un morfínico en un paciente físicamente dependiente y tratado con Acupan puede conducir a un síndrome de abstinencia.

La relación riesgo / beneficio del tratamiento con Acupan se debe reevaluar periódicamente.

Acupan no está indicado para el tratamiento de afecciones dolorosas crónicas.

Precauciones de empleo:

Se debe ser particularmente prudente en casos de:

- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal, debido al riesgo de acumulación y por consiguiente, al aumento del riesgo de efectos secundarios.
- En los pacientes con patología cardiovascular debido al efecto taquicárdico del producto
- En vista de sus efectos anticolinérgicos, el tratamiento con Acupan no está indicado en pacientes ancianos.

Reacciones adversas:

Los efectos secundarios reportados se clasifican a continuación por sistema-órgano y por la frecuencia, tal como se define enseguida: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1000$, $< 1/100$), raros ($> 1/10.000$, $< 1/1000$) y muy raros ($< 1/10000$)

Sistema- Órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Raros
Trastornos Psiquiátricos			Excitabilidad*, irritabilidad*, alucinación, abuso, fármacodependencia

Trastornos del Sistema Nervioso Central	Somnolencia	Vértigo*	Convulsiones*
Trastornos Cardiacos		Taquicardia*, palpitaciones*	
Trastornos Gastro-intestinales	Náuseas con o sin vómito	Boca seca *	
Trastornos Renales y urinarios		Retención urinaria	
Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración	Hiperhidrosis*		malestar
Trastornos del Sistema inmune			Reacción de hipersensibilidad (urticaria, edema de Quincke, choc anafiláctico)

Interacciones:

Hay que tener en cuenta el hecho de que numerosos medicamentos o sustancias pueden aumentar los efectos depresores del sistema nervioso central, y contribuir con la disminución del estado de alerta. Se trata de derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos y tratamientos de remplazo para la adicción), neurolépticos, barbitúricos, benzodiazepinas, ansiolíticos distintos a las benzodiazepinas (por ejemplo, el meprobamato), hipnóticos, antidepresivos sedantes (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antihistamínicos H1 sedantes, anti- hipertensivos centrales, el baclofeno y la talidomida.

Asociaciones desaconsejadas:

Consumo de alcohol:

Aumento del efecto sedante por el consumo de alcohol.

Puede afectar la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias.

Evitar tomar bebidas alcoholizadas y medicamentos que contengan alcohol.

Asociaciones que se deben tener en cuenta:

Otros medicamentos sedantes:

Derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos y tratamientos de remplazo para adicciones), neurolépticos, barbitúricos, benzodiazepinas, ansiolíticos distintos a las benzodiazepinas (por ejemplo, el meprobamato), hipnóticos, antidepresivos sedantes (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antihistamínicos H1 sedantes, anti-hipertensivos centrales, el baclofeno y la talidomida.

Aumento de la depresión central: la alteración del estado de alerta puede volver peligroso el conducir vehículos o utilizar maquinarias.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:

No hay datos sobre el uso del nefopam en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con la toxicidad reproductiva.

Por consiguiente, como medida de precaución, no se debe recetar el Acupan durante el embarazo.

Lactancia:

Nefopam se excreta en la leche humana y es probable los efectos en los recién nacidos alimentados con leche materna. No se debe utilizar el Acupan durante la lactancia.

Dosificación y Grupo Etario:

Igual que con todos los medicamentos analgésicos, la posología se debe adaptar a la intensidad del dolor y a la respuesta clínica de cada paciente.

Posología:

- **Vía IM: Acupan se debe administrar en forma Intra-Muscular profunda. La dosis común recomendada es de 20 mg por inyección. Si es necesario, se puede repetir cada 6 horas sin superar una dosis total de 120 mg / día.**
- **Vía IV: Acupan se debe administrar por goteo intravenoso lento durante más de 15 minutos, con el paciente en decúbito con el fin de evitar la aparición de efectos secundarios tales como, náuseas, vértigos y sudoración. La dosis única común recomendada es de 20 mg / inyección, repetida cada 4 horas si es necesario, sin superar una dosis total de 120 mg / día.**

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia del Acupan en niños menores de 15 años.

Forma de Administración:

Acupan se puede administrar en las soluciones comunes para perfusión (solución isotónica de cloruro de sodio o solución de glucosa). Se recomienda evitar la mezcla en la misma jeringa, de Acupan con otros productos inyectables.

Vía de Administración: Intra-Muscular profunda

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Prospecto versión enero de 2013 y el Resumen de las características versión Noviembre 2012, para el producto de la referencia.

En cuanto a la solicitud para declarar el principio activo nefopam como nueva entidad química, la Sala considera que si bien este principio activo no se encuentra incluido en Normas Farmacológicas no se recomienda la protección de datos teniendo en cuenta que no hay información no publicada que pudiera ser requerida para determinar la seguridad y eficacia de la nefopam, y por lo tanto objeto de protección.

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

3.1.1.4. CYRAMZA

Expediente : 20098782
Radicado : 2015121006
Fecha : 15/09/2015
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc
Fabricante : Eli Lilly and Company

Composición: Ramucirumab10 mg/mL

Forma farmacéutica: Solucion para infusión intravenosa

Presentaciones:

Vial de 500mg/50mL

Vial de 100mg/10mL

Indicaciones:

Cyamza En combinación con Paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gástrico- esofágica avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad, posterior a la quimioterapia con Fluoropirimidina o platino

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o algún componente de Cyamza

Precauciones y Advertencias:

Hemorragia:

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

En los Estudios no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroides (AINEs); por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con Cyamza® que reciben AINEs. Interrumpir en forma permanente Cyamza® en pacientes que experimenten sangrado profuso.

Eventos Tromboembólicos Arteriales:

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

Hipertensión:

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían Cyamza® más paclitaxel (15%) en comparación con placebo más paclitaxel (3%) y en pacientes que recibían Cyamza® más docetaxel (6%) en comparación con placebo más docetaxel (2%).

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con Cyamza®. 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 RRP's en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves. La mayoría de las RRP's en los estudios ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de Cyramza®. Los síntomas de RRP's 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 RRP's en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente Cyramza® en el caso de RRP's de Grado 3 ó 4

Perforaciones Gastrointestinales:

Cyramza® es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. En el Estudio 2, la incidencia de perforaciones gastrointestinales aumentó en pacientes que recibieron Cyramza® más paclitaxel (1,2%) en comparación con pacientes que recibieron placebo más paclitaxel (0,3%). Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza® en pacientes que presenten perforación gastrointestinal 4

Deterioro de la Cicatrización de Heridas:

No se ha estudiado Cyramza® en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan.

Cyramza® es un tratamiento antiangiogénico con el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas.

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

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

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibían Cyramza® como monoterapia. Se debe utilizar Cyramza® en pacientes con cirrosis Child-

Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible:

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 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.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

Embarazo categoría C

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 embrionario, y el desarrollo posnatal. No se han realizado estudios adecuados o bien controlados de ramucirumab en mujeres embarazadas. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se deberá informar a la paciente acerca del potencial peligro para el feto.

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 embrionaria 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 materna:

Se desconoce si Cyramza® se excreta en la leche materna. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de Cyramza® en la producción de leche o su presencia en la leche materna. La IgG humana se excreta 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 a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, se deberá tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir la medicación, teniendo en cuenta la importancia de la medicación para la madre.

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, y otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y más jóvenes aunque no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

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 >1,0-1,5 veces el límite superior de lo normal [LSN] o 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.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo:

Fertilidad:

Se deberá advertir a las mujeres con potencial reproductivo que Cyramza® puede deteriorar la fertilidad.

Anticoncepción:

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza® puede causar daño fetal. Se deberá recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Cyramza® y durante por lo menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza®.

Reacciones adversas:

- Hemorragia
- Eventos tromboembólicos arteriales
- Hipertensión
- Reacciones relacionadas a la perfusión
- Perforación gastrointestinal
- Deterioro de la cicatrización de heridas
- Pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

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.

Los datos de seguridad se presentan a partir de dos estudios clínicos aleatorios, controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron Cyramza®: El Estudio 1 fue un estudio clínico aleatorio (2:1), doble ciego en el que 351 pacientes recibieron Cyramza® 8 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas o placebo cada dos semanas, y el Estudio 2 fue un estudio clínico doble ciego, aleatorio (1:1) en el que 656 pacientes recibieron paclitaxel 80 mg/m² en los días 1, 8, y 15 de cada ciclo de 28 días más Cyramza® 8 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas, o placebo cada dos semanas. Ambos estudios excluyeron a los pacientes que tenían un estado funcional ECOG de 2 o más, hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de los 28 días, o que recibían tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día. El Estudio 1 excluyó a los pacientes con nivel de bilirrubina $\geq 1,5$ mg/dL y el Estudio 2 excluyó a los pacientes con nivel de bilirrubina $> 1,5$ veces el límite superior del valor normal (LSN).

Cyramza® Administrado como Monoterapia:

De 236 pacientes que recibieron Cyramza® como monoterapia (población de seguridad) en el Estudio 1, la mediana de edad era de 60 años; el 28% eran mujeres; el 76% de raza blanca, y el 16% asiáticos. Los pacientes en el Estudio 1 recibieron una mediana de 4 dosis de Cyramza®; la mediana de duración de la exposición fue de 8 semanas, y 32 pacientes (14% de 236) recibieron Cyramza® durante por lo menos seis meses.

En el Estudio 1, las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados) observadas en los pacientes tratados con Cyramza® con una tasa $\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ mayor que con placebo fueron hipertensión y diarrea. Los eventos adversos serios más frecuentes con Cyramza® fueron anemia (3,8%) y obstrucción intestinal (2,1%). Se hicieron transfusiones de glóbulos rojos al 11% de los pacientes tratados con Cyramza® frente al 8,7% de los pacientes que recibieron placebo.

En la Tabla 3 se observa la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas ocurridas en el Estudio 1.

Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	CYRAMZA® (8 mg/kg) N=236		Placebo N=115	
	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado 3-4 (Frecuencia %)	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado 3-4 (Frecuencia %)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	14	1	9	2
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Hiponatremia	6	3	2	1
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	9	0	3	0
Trastornos vasculares				
Hipertensión	16	8	8	3

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con Cyramza® en el Estudio 1 fueron: neutropenia (4,7% Cyramza® versus 0,9% placebo), epistaxis (4,7% Cyramza® versus 0,9% placebo), rash (4,2% Cyramza® versus 1,7% placebo), obstrucción intestinal (2,1% Cyramza® versus 0% placebo), y eventos tromboembólicos arteriales (1,7% Cyramza® versus 0% placebo).

En los estudios clínicos en los que Cyramza® se administró como monoterapia, se informaron reacciones adversas clínicamente relevantes (incluso de Grado ≥ 3) en los pacientes tratados con Cyramza®, que incluyeron proteinuria, perforación gastrointestinal, y reacciones relacionadas a la perfusión.

En el Estudio 1, de acuerdo con la evaluación de laboratorio, el 8% de los pacientes tratados con Cyramza® desarrolló proteinuria versus el 3% de los pacientes tratados con placebo. Dos pacientes interrumpieron Cyramza® por proteinuria. La tasa de perforación gastrointestinal en el Estudio 1 fue del 0,8% y la tasa de reacciones relacionadas a la perfusión fue del 0,4%.

Cyramza® Administrado Combinado con Paclitaxel:

De 327 pacientes que recibieron Cyramza® en el Estudio 2, la mediana de edad era de 60 años; el 31% eran mujeres; el 63% de raza blanca, y el 33% asiáticos. Los pacientes en el Estudio 2 recibieron una mediana de 9 dosis de Cyramza®; la mediana de duración de la exposición fue de 18 semanas, y 93 pacientes (28% de 327) recibieron Cyramza® durante por lo menos seis meses.

En el Estudio 2, las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados) observadas en los pacientes tratados con Cyramza® más paclitaxel con una tasa $\geq 30\%$ y $\geq 2\%$ mayor que con placebo más paclitaxel fueron fatiga, neutropenia, diarrea, y epistaxis. Los eventos adversos serios más frecuentes con Cyramza® más paclitaxel fueron neutropenia (3,7%) y neutropenia febril (2,4%); 19% de los pacientes tratados con Cyramza® más paclitaxel recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción de alguno de los componentes de la combinación Cyramza® más paclitaxel en el 2% o más de los pacientes del Estudio 2 fueron neutropenia (4%) y trombocitopenia (3%).

En la tabla 4 se observa la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas ocurridas en el Estudio 2.

Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	CYRAMZA® más Paclitaxel (N=327)		Placebo más Paclitaxel (N=329)	
	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado ≥ 3 (Frecuencia %)	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado ≥ 3 (Frecuencia %)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	54	41	31	19
Trombocitopenia	13	2	6	2
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	32	4	23	2
Eventos hemorrágicos gastrointestinales	10	4	6	2
Estomatitis	20	1	7	1
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración				
Fatiga/Astenia	57	12	44	6
Edema periférico	25	2	14	1
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Hipoalbuminemia	11	1	5	1
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria	17	1	6	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	31	0	7	0
Trastorno vascular				
Hipertensión	25	15	6	3

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con Cyramza® más paclitaxel en el Estudio 2 fueron sepsis (3,1% Cyramza® más paclitaxel versus 1,8% para placebo más paclitaxel) y perforaciones

gastrointestinales (1,2% Cyramza® más paclitaxel versus 0,3% para placebo más paclitaxel).

Inmunogenicidad:

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. En los estudios clínicos, 53/884 (6%) de los pacientes tratados con Cyramza® con muestras séricas pos basales evaluadas por un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) fueron positivos para anticuerpos antiramucirumab emergentes del tratamiento. Sin embargo, este ensayo tiene limitaciones para detectar anticuerpos anti-ramucirumab en presencia de ramucirumab; por lo tanto, la incidencia de desarrollo de anticuerpos puede no haberse determinado de manera confiable. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 9 de los 53 pacientes que fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab 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 (incluidos anticuerpos neutralizantes) en el ensayo puede verse afectada por diversos factores que incluyen metodología del ensayo, manipulación de las muestras, momento de la toma de muestras, medicaciones concomitantes, y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Cyramza® con las incidencias de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

Interacciones:

No se observaron interacciones farmacocinéticas (PK) entre ramucirumab y paclitaxel. No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición a paclitaxel ni en la exposición a ramucirumab cuando Cyramza® 8 mg/Kg y paclitaxel 80 mg/m² fueron coadministrados en pacientes con tumores sólidos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Cyramza es de 8 mg/Kg cada 2 semanas administradas como una perfusión intravenosa durante 60 seg Continuar con la administración de Cyramza® hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta que los resultados presentados en los estudios clínicos fase III no permiten concluir favorablemente sobre el balance riesgo beneficio en la indicación propuesta. Lo anterior, dado que a pesar de la significancia estadística, no se demuestra relevancia clínica en la repuesta de los pacientes, por ejemplo en sobrevida libre de progresión (PFS 2.1 m vs. 1.39 m y 4.4. m vs. 2.9 m) y sobrevida global (5.2 m vs. 3.3 m y 9.6 m vs. 7.4 m), según los estudio REGARD y RAINBOW respectivamente. Adicionalmente, se presentan efectos adversos serios especialmente hemorragias, fenómenos tromboembólicos e hipertensión arterial, lo cual indiscutiblemente afecta de manera considerable la calidad de vida, datos previamente analizados y que dieron lugar al concepto emitido en el Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.1.9.

3.1.1.5. SATIVEX®

Expediente : 20098801
Radicado : 2015121120
Fecha : 16/09/2015
Interesado : Laboratorios Biopas S.A
Fabricante : GW Pharma Ltd

Composición:

Cada pulverización de 100 microlitros contiene:
2,7 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 2,5 mg de cannabidiol (CBD).

Cada mL contiene:
38-44 mg y 35-42 mg de dos extractos (como extractos suaves) de *Cannabis sativa L.*, *folium cum flore* (hoja y flor de cannabis) equivalentes a 27 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol y 25 mg de cannabidiol.

Forma farmacéutica:

Solución para pulverización bucal.

Solución de color amarillo/marrón en envase pulverizador.

Indicaciones: Sativex® está indicado en el tratamiento coadyuvante para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento

Contraindicaciones:

Sativex está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad a los cannabinoides o a alguno de los excipientes.
- Con antecedentes personales conocidos o sospechados o antecedentes familiares de esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, antecedentes de trastorno grave de la personalidad u otros trastornos psiquiátricos importantes distintos de la depresión asociada a la enfermedad subyacente.
- En mujeres en período de lactancia, debido a la probabilidad de niveles considerables de cannabinoides en la leche materna y a los posibles efectos adversos en el desarrollo del lactante.

Precauciones y Advertencias:

A menudo se notifican mareos leves o moderados. Esto suele ocurrir en las primeras semanas de tratamiento.

No se recomienda el uso de Sativex® en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Se han observado alteraciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial. Se han observado episodios de desvanecimientos con el uso de Sativex®. No se recomienda el uso de Sativex® en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Sin embargo, tras la administración de hasta 18 pulverizaciones dos veces al día de Sativex® en voluntarios sanos, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la duración de los intervalos QTc, PR o QRS, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial.

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información.

Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, delusiones, cambios de humor e ideas paranoides durante el tratamiento con Sativex®. Es probable que estos síntomas sean el resultado de los efectos transitorios sobre el SNC y, en general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados. Es de esperar que remitan al reducir o interrumpir el tratamiento con Sativex®.

También se han notificado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse

una relación causal entre la administración de Sativex® y la ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Sativex® y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa. THC y CBD son metabolizados en el hígado, y aproximadamente un tercio de estos fármacos inalterados y sus metabolitos son excretados en la orina (el resto a través de las heces). Varios metabolitos de THC pueden ser psicoactivos. Por ello, la exposición sistémica y los efectos de Sativex® dependen de la función hepática y renal, y en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa los efectos de Sativex® pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente.

Sativex® contiene aproximadamente un 50% v/v de etanol. Cada pulverización contiene hasta 0,04 g de etanol. Un vaso de vino pequeño (125 ml) con un contenido nominal de etanol del 12% v/v contiene aproximadamente 12 g de etanol. La mayoría de los pacientes responden a dosis de hasta 12 pulverizaciones al día, que contienen menos de 0,5 g de etanol.

Existe riesgo de que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para mantener la postura o la marcha. Además de un mayor riesgo de sufrir caídas, las reacciones adversas de Sativex® sobre el SNC, especialmente en pacientes ancianos, podrían afectar a diversos aspectos de la seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes. A pesar de que existe un riesgo teórico de que pueda producirse un efecto aditivo con relajantes musculares como el baclofeno y las benzodiazepinas, aumentando así el riesgo de caídas, dicho efecto no se ha observado en los ensayos clínicos con Sativex®. No obstante, conviene advertir a los pacientes de esta posibilidad.

Aunque no se han observado efectos en la fertilidad, los resultados de estudios independientes realizados con animales indican que los cannabinoides afectan a la espermatogénesis. Las pacientes en edad fértil y los pacientes varones que tengan una pareja en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento y durante tres meses después de su interrupción.

Es posible que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias sean más propensos a abusar también de Sativex®.

La interrupción brusca del tratamiento con Sativex a largo plazo no da lugar a un patrón uniforme o perfil temporal de los síntomas de abstinencia y probablemente sus consecuencias se limiten a trastornos pasajeros del sueño, del estado emocional o del apetito en algunos pacientes. No se han observado incrementos de la dosificación diaria en el uso a largo plazo y los niveles de “intoxicación” notificados por los propios pacientes son bajos. Por ello, es improbable la aparición de dependencia a Sativex®.

También se han observado reacciones adversas que podrían estar asociadas con la vía de administración del medicamento. Las reacciones en el lugar de aplicación consistieron principalmente en escozor de leve a moderado en el momento de la aplicación. Las reacciones frecuentes en el lugar de aplicación incluyen dolor en la zona de aplicación,

dolor y molestias bucales, disgeusia, úlceras bucales y glosodinia. Se observaron dos casos de posible leucoplasia, si bien ninguno de ellos fue confirmado histológicamente, y un tercer caso no estuvo relacionado con el tratamiento. En consecuencia, se recomienda a los pacientes que experimenten molestias o úlceras en el lugar de aplicación del medicamento que alternen de lugar en la boca y que no sigan efectuando pulverizaciones en la zona de la mucosa dolorida o inflamada. También se recomienda una exploración bucal periódica en el tratamiento a largo plazo. Si se observan lesiones o se notifica dolor persistente, debe interrumpirse el tratamiento hasta la total remisión de los síntomas.

Debe advertirse a los pacientes que viajen al extranjero que puede ser ilegal introducir este medicamento en algunos países, por lo que antes de viajar deben comprobar la situación legal relativa a Sativex® en el país de destino.

Embarazo y lactancia: Sativex® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento es mayor que los riesgos potenciales para el feto y/o embrión.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Sativex/metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en lactantes. Sativex está contraindicado durante la lactancia.

Reacciones adversas:

En el programa clínico con Sativex® se han incluido más de 1.500 pacientes con esclerosis múltiple (EM) en ensayos controlados con placebo y estudios abiertos a largo plazo en los que algunos pacientes han recibido hasta 48 pulverizaciones al día.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras cuatro semanas de exposición fueron mareos (presentes principalmente durante el período de ajuste de la dosis inicial) y fatiga. Estas reacciones son normalmente de carácter leve a moderado y remiten en pocos días, incluso si se continúa con el tratamiento. Cuando se utilizó la pauta de ajuste de la dosis recomendada, la incidencia de mareos y fatiga en las primeras cuatro semanas fue mucho menor.

A continuación se indica la frecuencia de los acontecimientos adversos que presentan una relación plausible con Sativex®, a partir de ensayos controlados con placebo en pacientes con EM, de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (algunos de estos acontecimientos adversos pueden formar parte de la enfermedad subyacente).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes de ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes de ≥ 1/1.000 a < 1/100
Infecciones e infestaciones			Faringitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		anorexia (incluyendo apetito disminuido), aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos		depresión, desorientación, disociación, estado de ánimo eufórico	alucinación (no especificadas, auditivas, visuales), ilusiones, paranoia, ideación suicida, percepción delirante*
Trastornos del sistema nervioso	mareos	amnesia, alteración del equilibrio, alteración de la atención, disartria, disgeusia, letargia, alteración de la memoria, somnolencia	síncope
Trastornos oculares		visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares			hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales		estreñimiento, diarrea, boca seca, glosodinia, ulceración de la boca, náuseas, molestias en la boca, dolor bucal, vómitos	dolor abdominal (superior), cambio de color de la mucosa oral*, alteración oral, exfoliación de la mucosa oral*, estomatitis, cambio de color de los dientes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	dolor en la zona de aplicación, astenia, sensación anormal, sensación de embriaguez, malestar general	irritación en la zona de aplicación
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		caída	

Interacciones:

Los dos componentes principales de Sativex, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P₄₅₀.

La acción inhibitoria *in vitro* de Sativex sobre los principales enzimas CYP450, CYP3A4 y CYP2C19 tiene lugar a concentraciones substancialmente superiores respecto a las máximas observadas en los ensayos clínicos. No se prevé riesgo de interacciones con el sustrato de CYP3A4.

En un estudio *in vitro* con THC de origen vegetal y CBD de origen vegetal 1:1% (v/v), no se observó ninguna inducción relevante de enzimas del citocromo P₄₅₀ para las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 en hepatocitos humanos a dosis de hasta 1 µM (314 ng/ml).

El tratamiento concomitante con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol produjo un aumento de la C_{máx.} y el AUC del THC (1,2 y 1,8 veces, respectivamente), su metabolito principal (3 y 3,6 veces, respectivamente) y el CBD (2 y 2 veces, respectivamente). Por lo tanto, si se inicia o interrumpe un tratamiento farmacológico concomitante con inhibidores del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ritonavir, claritromicina) durante el tratamiento con Sativex, podría ser necesario un nuevo ajuste de la dosis.

Tras el tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina, se observaron reducciones en la C_{máx.} y el AUC del THC (reducción del 40% y el 20%, respectivamente), su principal metabolito (reducción del 85% y el 87%, respectivamente) y el CBD (reducción del 50% y el 60%, respectivamente). Por lo tanto, en la medida de lo posible, debe evitarse el tratamiento farmacológico concomitante con inductores enzimáticos potentes (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan). En caso de que se considere necesario, se recomienda un nuevo ajuste de la dosis de forma escrupulosa, sobre todo en las dos semanas posteriores a la discontinuación del tratamiento con el inductor.

Se debe tener cuidado al usar medicamentos hipnóticos, sedantes y fármacos con un potencial efecto sedante ya que puede producirse un efecto aditivo en la sedación y en los efectos miorrelajantes.

Aunque no se ha observado un mayor número de acontecimientos adversos en pacientes que ya tomaban fármacos antiespásticos junto con Sativex®, debe tenerse cuidado al administrar de forma concomitante Sativex® con dichos fármacos dado que puede producirse una reducción del tono y la fuerza musculares, lo que conllevaría un mayor riesgo de caídas.

Sativex® puede interaccionar con el alcohol y afectar a la coordinación, la concentración y la rapidez de respuesta. En general, debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas durante el uso de Sativex®, especialmente al inicio del tratamiento o al cambiar la dosis. Debe advertirse a los pacientes que los efectos aditivos sobre el SNC derivados del consumo de alcohol durante el tratamiento con Sativex® podrían alterar sus habilidades para conducir o utilizar máquinas y aumentar el riesgo de caídas.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Es preciso agitar el envase pulverizador antes de su uso y la pulverización debe realizarse en diferentes lugares de la superficie bucal, alternando el lugar de aplicación cada vez que se utilice el producto.

Debe informarse a los pacientes de que la determinación de la dosis óptima puede tardar hasta dos semanas y que pueden producirse efectos indeseables durante este período, principalmente mareos. Estas reacciones suelen ser de carácter leve y desaparecen en pocos días. Sin embargo, los médicos deben considerar mantener o reducir la dosis actual, o interrumpir el tratamiento, al menos temporalmente, en función de la gravedad e intensidad de las reacciones.

Para minimizar la variabilidad de la biodisponibilidad intraindividual, la administración de Sativex debe estandarizarse en la medida de lo posible en relación con la ingesta de alimentos. Asimismo, el inicio o la interrupción de la medicación concomitante puede requerir un nuevo ajuste de la dosis.

Período de ajuste de la dosis:

Es necesario un período de ajuste de la dosis para alcanzar la dosis óptima. La cantidad y momento de las pulverizaciones variarán según el paciente.

El número de pulverizaciones debe aumentarse cada día de acuerdo con las pautas proporcionadas en la tabla siguiente. La dosis de la tarde/noche debe administrarse en cualquier momento entre las 16 h y la hora de acostarse. Cuando se introduzca la dosis de la mañana, debe administrarse en cualquier momento entre la hora de levantarse y el mediodía. El paciente puede continuar incrementando gradualmente la dosis en una pulverización al día, hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día, hasta lograr un alivio óptimo de los síntomas. Deben dejarse transcurrir como mínimo 15 minutos entre cada pulverización.

Día	Número de pulverizaciones por la mañana	Número de pulverizaciones por la noche	(Número total de pulverizaciones al día)
-----	---	--	--

1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Período de mantenimiento:

Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada. La dosis media en ensayos clínicos con pacientes con esclerosis múltiple es de ocho pulverizaciones al día. Una vez alcanzada la dosis óptima, los pacientes pueden distribuir las pulverizaciones a lo largo del día según su respuesta y tolerabilidad individuales. Puede ser apropiado volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día.

Evaluación por parte del médico:

Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una evaluación completa de la gravedad de los síntomas relacionados con la espasticidad y la respuesta a la medicación antiespástica estándar. Sativex sólo está indicado en pacientes con espasticidad moderada o grave que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos. La respuesta del paciente a Sativex debe reevaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los

síntomas relacionados con la espasticidad durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá suspenderse el tratamiento. En los ensayos clínicos esta mejoría se definió como una mejoría de al menos el 20% en los síntomas relacionados con la espasticidad en una escala numérica de valoración (NRS) notificada por los pacientes de 0 a 10. El beneficio del tratamiento a largo plazo debe reevaluarse periódicamente.

Niños o adolescente:

No se recomienda el uso de Sativex en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos:

No se han realizado estudios específicos en ancianos, aunque en los ensayos clínicos se han incluido pacientes de hasta 90 años de edad. Sin embargo, dado que los pacientes ancianos pueden ser más propensos a desarrollar algunas reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (SNC), debe tenerse cuidado en términos de seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa:

No se dispone de estudios en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, en estas subpoblaciones los efectos de Sativex pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: 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
- Prospecto Revisión versión Marzo 2014
- Resumen de las características del producto versión Marzo 2014

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

3.1.1.6. EKLIRA® GENUAIR® 322 µg/dosis

Expediente : 20098870
Radicado : 2015122232
Fecha : 17/09/2015
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.
Fabricante : Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Composición: Bromuro de aclidinio micronizado 0,400 mg

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o al excipiente

Precauciones y Advertencias:

- La administración de Eklira® Genuair® puede causar broncoespasmo paradójico. Si esto ocurre, debe interrumpirse el tratamiento y considerar otros tratamientos.
- No debe usarse para el alivio de episodios agudos de broncoespasmo.
- Úsese con precaución en pacientes con síntomas de hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical o con glaucoma de ángulo estrecho

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente con Eklira® Genuair® fueron dolor de cabeza (6.6%) y nasofaringitis (5.5%).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las frecuencias asignadas a los efectos indeseables enumerados a continuación se basan en tasas crudas de incidencia de reacciones adversas (es decir, eventos atribuidos a Eklira® Genuair® observadas con Eklira® Genuair® 322 microgramos (636 pacientes) en el análisis combinado de un estudio clínico aleatorizado, placebo controlado de 6 meses y dos de 3 meses.

La frecuencia de reacciones adversas se definió usando las siguientes estipulaciones: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas según frecuencia y clase orgánica sistémica (SOC)

Frecuencia	SOC	Reacción
Frecuentes $\geq 1\%$ a $< 10\%$	<i>Infecciones e</i> <i>infestaciones:</i> <i>Trastornos del sistema nervioso</i> <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:</i> <i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Nasofaringitis, sinusitis Cefalea Tos Diarrea, náuseas*
Infrecuentes $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$	<i>Trastornos oftálmicos:</i> <i>Trastornos cardíacos:</i> <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:</i> <i>Trastornos gastrointestinales:</i> <i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i> <i>Trastornos renales y urinarios:</i>	Visión borrosa Taquicardia Disfonía Boca seca, estomatitis Erupción cutánea, prurito Retención urinaria
Raras $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$	<i>Trastornos del sistema inmune:</i>	Hipersensibilidad
Desconocidas	<i>Trastornos del sistema inmune:</i>	Angioedema, reacción anafiláctica

*Basado en datos post-comercialización. La incidencia de náuseas en los estudios clínicos fue más baja para aclidinio que para placebo (43.9 vs 48.3 por 1000 pacientes-años, respectivamente).

Interacciones:

Productos medicinales para EPOC:

La coadministración de Eklira® Genuair® con otros medicamentos que contengan anticolinérgicos puede conducir a un aumento potencial en los efectos anticolinérgicos y no se recomienda.

No se han llevado a cabo estudios formales *in vivo* de interacción medicamentosa. Eklira® Genuair® se ha usado concomitantemente con otros productos medicinales para EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, y esteroides orales e inhalados, sin evidencia clínica de interacciones medicamentosas.

Interacciones metabólicas:

Estudios *in vitro* han mostrado que no es de esperar que aclidinio o sus metabolitos, a la dosis terapéutica, causen interacciones con medicamentos que tengan como sustrato la P-glicoproteína (P-gp) o fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450 (CYP450) y esterasas.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es inhalación de 322 microgramos de aclidinio dos veces al día, una vez en la mañana y una vez en la tarde.

Si se omite una dosis, se debe administrar lo más pronto posible, y la siguiente dosis a la hora usual. No se debe administrar doble dosis para reponer una dosis olvidada.

Población anciana:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes ancianos.

Daño renal:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes con daño renal.

Daño hepático:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes con daño hepático.

Población pediátrica:

El uso de Eklira® Genuair® no es relevante en niños y adolescentes.

Método de administración:

Para uso inhalado.

Vía de Administración: Inhalación

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Fuente: Doc ID-003001325. Versión 1.0.
- IPP Clave 1-2015. Fecha de preparación de la versión: Septiembre/2015

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

3.1.1.7. CERDELGA®

Expediente : 20092268
Radicado : 2015051191
Fecha : 18/09/2015
Interesado : Genzyme de Colombia Ltda
Fabricante : Genzyme Ireland Ltd

Composición: Cada cápsula de Cerdelga (eliglustat) de 84 mg equivale a 100 mg de tartrato de eliglustat (sal de hemitartrato).

Forma farmacéutica: Cápsula

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

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

Precauciones y Advertencias:

General

Interacciones farmacológicas

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

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

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

Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes:

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

Pruebas de laboratorio útiles para controlar a los pacientes:

Ninguna

Efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria pesada:

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

Incompatibilidades farmacéuticas:

Se desconocen

Pruebas de laboratorio/fármacos:

Se desconocen

Embarazo y lactancia:

Embarazo

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

Trabajo de parto y parto:

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

Lactancia:

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

Uso en poblaciones específicas:

Uso geriátrico:

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

Uso pediátrico:

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

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática:

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

Uso en pacientes con deterioro de la función renal:

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

Uso en metabolizadores ultrarrápidos (MUR) e indeterminados:

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

Uso en metabolizadores lentos (ML):

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

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

Trastornos del sistema nervioso

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

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

Interacciones:

Interacciones farmacológicas

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

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

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

Interacciones:

Interacción farmacológica:

Posibles efectos de otros fármacos en Cerdelga

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

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

Inhibidores de CYP2D6:

En MI y MR:

Después de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con paroxetina, un inhibidor fuerte de CYP2D6, provocó un aumento 7,3 y 8,9 veces superior en la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₁₂ de eliglustat, respectivamente. Debe considerarse una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día cuando se usa un inhibidor fuerte de CYP2D6 (p. ej., fluoxetina, quinidina) en forma concomitante en MI y MR.

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

Inhibidores de CYP3A:

En MI y MR:

Luego de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A y P-gp, provocó aumentos de 3,8 y 4,3 veces la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₁₂ de eliglustat, respectivamente; se esperarían efectos similares con otros inhibidores fuertes de CYP3A (p. ej., claritromicina, itraconazol). Se prevé que los inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., eritromicina, fluconazol) aumentarían hasta 3 veces aproximadamente la exposición a eliglustat. Se debe proceder con cautela con los inhibidores fuertes y moderados de CYP3A en MI y MR.

En ML:

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₂₄ de eliglustat 4,3 y 6,2 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte de CYP3A con Cerdelga está contraindicado en ML.

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₂₄ de

eliglustat 2,4 y 3,0 veces, respectivamente. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado de CYP3A con Cerdelga en ML.

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

Inhibidores de CYP2D6 utilizados simultáneamente con inhibidores de CYP3A:

En MI y MR:

Con una dosis de eliglustat de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP2D6 e inhibidores fuertes o moderados de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₁₂ hasta 17 y 25 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A está contraindicado en MI y MR.

En todos los pacientes:

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

Inductores fuertes de CYP3A:

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

Posibles efectos de cerdelga en otros fármacos:
Cerdelga es un inhibidor de P-gp y CYP2D6 in vitro.

Sustratos de P-gp:

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

Sustratos de CYP2D6:

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

Interacción entre el fármaco y los alimentos:

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

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

La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML de CYP2D6.

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015009029, generado por concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.1.6., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química a “eliglustat tartrato” según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión Ref.: CCDS v2. Feb 2015

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

3.1.1.8. PRALUENT®

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

Composición:

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

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

Forma farmacéutica: Solución para Inyección

Presentaciones:

Jeringas prellenadas de 75mg y 150 mg
Lapicero prellenado de 75mg y 150 mg

Indicaciones:

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

- Hiperlipidemia Primaria

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

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes

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

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

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

Reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

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

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

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

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

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

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

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

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

* Incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor, hematoma

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor y hematoma, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control).

Reacciones alérgicas generales:

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

hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados.

Valores de LDL-C <25 mg/dL:

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

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

Eventos cardiovasculares (CV):

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

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

En un análisis interino post hoc del estudio LONG TERM, se observó una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en el brazo de alirocumab en comparación con el grupo de placebo: 22 de 1550 pacientes (1,4%) en el brazo de alirocumab y 24 de 788 pacientes (3,0%) en el grupo de placebo; HR=0,46 (IC 95%, 0,26 a 0,82).

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

Mortalidad por todas las causas:

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de

control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA):

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

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

Interacciones:

Efectos de alirocumab sobre otros medicamentos:

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

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

Efectos de otros medicamentos sobre el alirocumab:

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

Dosificación y Grupo Etario:

General

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

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

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

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos:

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

Ancianos:

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

Insuficiencia hepática:

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

Insuficiencia renal:

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

Peso Corporal:

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

Administración:

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

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

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

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

Vía de Administración: Inyección subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.2.1. ACETAMINOFEN 250 mg

Expediente : 20089740

Radicado : 2015021981/2015119380

Fecha : 10/09/2015
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A
Fabricante : Farmatech S.A.

Composición: Cada supositorio contiene 250 mg de acetaminofén

Forma farmacéutica: Supositorio

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Las dosis mayores a las recomendadas implican un riesgo hepático grave. Deberá darse un antídoto lo antes posible. Para evitar el riesgo de sobredosificación, comprobar la ausencia de acetaminofén en la composición de otros medicamentos que se estén tomando concomitantemente.

Precauciones de uso:

El acetaminofén deberá utilizarse con precaución, evitando tratamientos prolongados en casos de:

- Insuficiencia hepática leve o moderada (incluido el síndrome de Gilbert)
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh > 9), hepatitis aguda, tratamiento simultáneo con medicamentos que afectan a la función hepática, deshidratación por abuso del alcohol y malnutrición crónica
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 10 mL/min).
- Insuficiencia renal (el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).
- Insuficiencia cardíaca grave
- Afecciones pulmonares
- Anemia

En niños tratados con 60 mg/kg/día de acetaminofén, la asociación con otro antipirético sólo está justificada en casos de ineficacia.

En caso de fiebre alta o signos de una infección secundaria o persistencia de los síntomas durante más de tres días, deberá realizarse una reevaluación del tratamiento. Si los síntomas empeoran o si la fiebre persiste durante más de 3 días, o si el dolor persiste más de 3 días en niños o 5 días en adultos (2 días para el dolor de garganta), se debe interrumpir el tratamiento y consultar al médico.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.

En caso de diarrea, la forma farmacéutica de supositorio no está recomendada.

Reacciones adversas:

Como en todos medicamentos que contienen acetaminofén, las reacciones adversas son, por lo general, raras o muy raras. Las reacciones adversas que más se han notificado durante el periodo de utilización de acetaminofén son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica. Las frecuencias se definen como: raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: Malestar.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Trastornos hepatobiliares:

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos metabólicos:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos cardiacos y vasculares:

Raras: Hipotensión.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.

Interacciones:

El acetaminofén se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de acetaminofén.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

Alcohol etílico: potenciación de la toxicidad del acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.

Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): disminución de la biodisponibilidad del acetaminofén así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

Isoniazida: disminución del aclaramiento de acetaminofén, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

Lamotrigina: disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Probenecid: incrementa la semivida plasmática del acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos

Propranolol: aumento de los niveles plasmáticos de acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

Rifampicina: aumento del aclaramiento de acetaminofén y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Zidovudina: aunque se han descrito una posible potenciación de la toxicidad de zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Acetaminofén 250 mg Supositorios:

Niños con peso mayor a 25 kg (a partir de 7 años aproximadamente): Aplicar por vía rectal un (1) supositorio a la vez y repetir, si es necesario, después de 6 horas, sin exceder 4 supositorios al día.

Vía de Administración: Rectal

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. 2015007734 generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.2.1., en el sentido de ajustar el esquema posológico de acuerdo a lo conceptuado en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en lo relacionado con la dosis máxima de acetaminofén por cuanto no se deben administrar más 10 mg/Kg por dosis para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.2.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada supositorio contiene 250 mg de acetaminofén

Forma farmacéutica: Supositorio

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Las dosis mayores a las recomendadas implican un riesgo hepático grave. Deberá darse un antídoto lo antes posible. Para evitar el riesgo de sobredosificación, comprobar la ausencia de acetaminofén en la composición de otros medicamentos que se estén tomando concomitantemente.

Precauciones de uso:

El acetaminofén deberá utilizarse con precaución, evitando tratamientos prolongados en casos de:

- Insuficiencia hepática leve o moderada (incluido el síndrome de Gilbert)
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh > 9), hepatitis aguda, tratamiento simultáneo con medicamentos que afectan a la función hepática, deshidratación por abuso del alcohol y malnutrición crónica
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 10 mL/min).
- Insuficiencia renal (el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).
- Insuficiencia cardíaca grave
- Afecciones pulmonares
- Anemia

En niños tratados con 60 mg/kg/día de acetaminofén, la asociación con otro antipirético sólo está justificada en casos de ineficacia.

En caso de fiebre alta o signos de una infección secundaria o persistencia de los síntomas durante más de tres días, deberá realizarse una reevaluación del tratamiento. Si los síntomas empeoran o si la fiebre persiste durante más de 3 días, o si el dolor persiste más de 3 días en niños o 5 días en adultos (2 días para el dolor de garganta), se debe interrumpir el tratamiento y consultar al médico.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.

En caso de diarrea, la forma farmacéutica de supositorio no está recomendada.

Reacciones adversas:

Como en todos medicamentos que contienen acetaminofén, las reacciones adversas son, por lo general, raras o muy raras. Las reacciones adversas que más se han notificado durante el periodo de utilización de acetaminofén son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica. Las frecuencias se definen como: raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: Malestar.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Trastornos hepatobiliares:

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos metabólicos:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos cardiacos y vasculares:

Raras: Hipotensión.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.

Interacciones:

El acetaminofén se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interaccionar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc) puede

conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de acetaminofén.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

Alcohol etílico: potenciación de la toxicidad del acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.

Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): disminución de la biodisponibilidad del acetaminofén así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

Isoniazida: disminución del aclaramiento de acetaminofén, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

Lamotrigina: disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Probenecid: incrementa la semivida plasmática del acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos

Propranolol: aumento de los niveles plasmáticos de acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

Rifampicina: aumento del aclaramiento de acetaminofén y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Zidovudina: aunque se han descrito una posible potenciación de la toxicidad de zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 25 de 2015 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Acetaminofén 250 mg Supositorios:

Niños con peso mayor a 25 kg (a partir de 7 años aproximadamente): Aplicar por vía rectal un (1) supositorio a la vez y repetir, si es necesario, después de 6 horas, sin exceder 4 supositorios al día.

Vía de Administración: Rectal

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 19.4.0.0.N10

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

3.1.2.2. RIVASTIGMINA PARCHE TRANSDÉRMICO 9 mg RIVASTIGMINA PARCHE TRANSDÉRMICO 18 mg

Expediente : 20090683
Radicado : 2015033784
Fecha : 11/09/2015
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : SK Chemicals Co., Ltd, Chenongju Plant

Composición:

Rivastigmina Parche Transdérmico 9 mg
4,6 mg/24h parche de 5 cm² equivalente a 9 mg de Rivastigmina base
Excipiente csp 1 parche

Rivastigmina Parche Transdérmico 18 mg
9,5 mg/24h parche de 10 cm² equivalente a 18 mg de Rivastigmina base
Excipiente csp 1 parche

Forma farmacéutica: Parche Transdermico

Indicaciones:

-Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer. Demencia grave de tipo Alzheimer.

-Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al medicamento, a otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia.

-Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del nodo sinusal o arritmias cardíacas severas. Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, ánimo vigilante.

Precauciones y Advertencias:

Poblaciones especiales disfunción hepática: los pacientes con disfunción hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas. Es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad del paciente. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. Se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes.

Reacciones adversas:

La incidencia global de eventos adversos (EAs) en los pacientes tratados con el parche de 10 cm² de rivastigmina fue inferior a la tasa de episodios reportados entre los que recibieron las cápsulas de rivastigmina u otros inhibidores de la colinesterasa. Las náuseas y los vómitos fueron los EAs más frecuentemente observados, no obstante, los porcentajes de ambos acontecimientos fueron sustancialmente inferiores en el grupo del parche de 10 cm² de rivastigmina comparados con las dosis oral de 12 mg/día.

Otras reacciones adversas comunes observados en los ensayos clínicos fueron: anorexia; agitación, confusión, ansiedad, mareos, somnolencia, temblor, dolor de cabeza; diarrea, dolor abdominal, dispepsia; fatiga y astenia, malestar; deshidratación; insomnio, intranquilidad, alucinaciones visuales, depresión; empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, marcha parkinsoniana, bradicinesia, discinesias, hipocinesias; bradicardia; hipertensión; hipersecreción salivar; hiperhidrosis; caídas, trastornos de la marcha, pérdida de peso. Además en los parches: delirio, pirexia, incontinencia urinaria, eritema, urticaria, ampollas.

Interacciones:

- Debido a su mecanismo de acción, Rivastigmina no deberá suministrarse conjuntamente con otros colinomiméticos (ej: digoxina y beta-bloqueadores).
- Puede antagonizar el efecto de medicamentos anticolinérgicos.
- Aumenta efecto de: relajantes musculares tipo succinilcolina.

Dosificación y Grupo Etario:

- Dosis inicial: La dosis inicial recomendada es el parche de rivastigmina 4,6 mg/24h (5 cm²), que proporciona 9 mg de rivastigmina. Después de cuatro semanas como mínimo, si se tolera bien, se incrementa hasta el parche de 10 cm² que contiene 18 mg de Rivastigmina, dosis eficaz recomendada.
- Dosis de mantenimiento: El parche de Rivastigmina 10 cm² es la dosis de mantenimiento recomendada para la mayoría de los pacientes.
- Cambio de tratamiento oral a parches transdérmicos: con dosis oral de 3, 6, o 9 mg/día no estable y bien tolerada: iniciar parche de 4,6 mg/24 h. Con dosis oral de 9 o 12 mg/día estable y bien tolerada: parche de 9,5 mg/24 h. Se recomienda aplicar el primer parche al día siguiente de la última dosis oral.
- Si el tratamiento con parches de rivastigmina se interrumpe durante varios días, debe reiniciarse con el parche de 5 cm². Los parches no se deben cortar. Se recomienda aplicar el parche de rivastigmina cada 24 h sobre la piel sana, sin vello, limpia y seca de la espalda, parte superior del brazo o el pecho para lograr una exposición óptima con el mínimo riesgo de reacciones en la piel. Se recomienda alternar cada día el sitio de aplicación de los parches para evitar el riesgo de irritación de la piel. Después de 24 horas hay que sustituir el parche por uno nuevo. Se colocará únicamente un solo parche a la vez y pueden ser aplicados independientemente de las comidas.
- En caso de Insuficiencia renal o hepática severa la dosis inicial y la dosis máxima debe ser 4,6 mg/24 h.

Vía de Administración: Transdérmica

Condición de Venta: Con Fórmula Médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica para continuar con el proceso de la aprobación de los productos 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:

Rivastigmina Parche Transdérmico 9 mg
4,6 mg/24h parche de 5 cm² equivalente a 9 mg de Rivastigmina base
Excipiente csp 1 parche

Rivastigmina Parche Transdérmico 18 mg
9,5 mg/24h parche de 10 cm² equivalente a 18 mg de Rivastigmina base
Excipiente csp 1 parche

Forma farmaceutica: Parche Transdermico

Indicaciones:

- Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer. Demencia grave de tipo Alzheimer.
- Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al medicamento, a otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia.**
- Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del nodo sinusal o arritmias cardíacas severas. Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, ánimo vigilante.**

Precauciones y Advertencias:

Poblaciones especiales disfunción hepática: los pacientes con disfunción hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas. Es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad del paciente. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. Se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes.

Reacciones adversas:

La incidencia global de eventos adversos (EAs) en los pacientes tratados con el parche de 10 cm² de rivastigmina fue inferior a la tasa de episodios reportados

entre los que recibieron las cápsulas de rivastigmina u otros inhibidores de la colinesterasa. Las náuseas y los vómitos fueron los EAs más frecuentemente observados, no obstante, los porcentajes de ambos acontecimientos fueron sustancialmente inferiores en el grupo del parche de 10 cm² de rivastigmina comparados con las dosis oral de 12 mg/día.

Otras reacciones adversas comunes observados en los ensayos clínicos fueron: anorexia; agitación, confusión, ansiedad, mareos, somnolencia, temblor, dolor de cabeza; diarrea, dolor abdominal, dispepsia; fatiga y astenia, malestar; deshidratación; insomnio, intranquilidad, alucinaciones visuales, depresión; empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, marcha parkinsoniana, bradicinesia, discinesias, hipocinesias; bradicardia; hipertensión; hipersecreción salivar; hiperhidrosis; caídas, trastornos de la marcha, pérdida de peso. Además en los parches: delirio, pirexia, incontinencia urinaria, eritema, urticaria, ampollas.

Interacciones:

- Debido a su mecanismo de acción, Rivastigmina no deberá suministrarse conjuntamente con otros colinomiméticos (ej: digoxina y beta-bloqueadores).
- Puede antagonizar el efecto de medicamentos anticolinérgicos.
- Aumenta efecto de: relajantes musculares tipo succinilcolina.

Dosificación y Grupo Etario:

- Dosis inicial: La dosis inicial recomendada es el parche de rivastigmina 4,6 mg/24h (5 cm²), que proporciona 9 mg de rivastigmina. Después de cuatro semanas como mínimo, si se tolera bien, se incrementa hasta el parche de 10 cm² que contiene 18 mg de Rivastigmina, dosis eficaz recomendada.
- Dosis de mantenimiento: El parche de Rivastigmina 10 cm² es la dosis de mantenimiento recomendada para la mayoría de los pacientes.
- Cambio de tratamiento oral a parches transdérmicos: con dosis oral de 3, 6, o 9 mg/día no estable y bien tolerada: iniciar parche de 4,6 mg/24 h. Con dosis oral de 9 o 12 mg/día estable y bien tolerada: parche de 9,5 mg/24 h. Se recomienda aplicar el primer parche al día siguiente de la última dosis oral.
- Si el tratamiento con parches de rivastigmina se interrumpe durante varios días, debe reiniciarse con el parche de 5 cm². Los parches no se deben cortar. Se recomienda aplicar el parche de rivastigmina cada 24 h sobre la piel sana, sin vello, limpia y seca de la espalda, parte superior del brazo o el pecho para lograr una exposición óptima con el mínimo riesgo de reacciones en la piel. Se recomienda alternar cada día el sitio de aplicación de los parches para evitar el riesgo de irritación de la piel. Después de 24 horas hay que sustituir el parche por uno nuevo.

Se colocará únicamente un solo parche a la vez y pueden ser aplicados independientemente de las comidas.

-En caso de Insuficiencia renal o hepática severa la dosis inicial y la dosis máxima debe ser 4,6 mg/24 h.

Vía de Administración: Transdérmica

Condición de Venta: Con Fórmula Médica

Norma Farmacológica: 19.15.0.0.N10

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

3.1.2.3. GALANTAMINA XR

Expediente : 20088264
Radicado : 2015006589
Fecha : 2015/01/23
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Pharmathen International S.A.

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene:

Galantamina bromhidrato 10.252 mg equivalente a 8 mg de galantamina base
Galantamina bromhidrato 20.504 mg equivalente a 16 mg de galantamina base

Forma farmacéutica: Capsula dura de liberación prolongada

Indicaciones: Galantamina está indicada en el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer de leve o moderadamente severa.

Contraindicaciones:

- Galantamina XR no deberá ser administrado a pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Dado que no se dispone de datos sobre el uso de galantamina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh mayor de 9) y deterioro renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 9 ml/min) Galantamina XR está contraindicado en estas poblaciones.

- Pacientes con síndrome del nudo sinusal enfermo, alteraciones en la conducción cardiaca, arritmias severas, EPOC y asma, úlcera péptica especialmente en quienes reciben AINES; epilépticos y pacientes con obstrucción del flujo urinario, insuficiencia hepática. Embarazo y lactancia. Precaución en caso de convulsiones.

Precauciones y Advertencias: Galantamina XR deberá ser administrado con precaución en las siguientes condiciones:

- Alteraciones cardiovasculares: puede tener efectos vagotónicos en la frecuencia cardiaca (p. ej. bradicardia), que puede ser importante para pacientes con síndrome de seno enfermo o con alteraciones de la conducción supra ventricular cardiaca o en quienes usan medicamentos que reducen la frecuencia cardiaca significativamente, como digoxina y beta-bloqueadores.
- Alteraciones gastrointestinales: Pacientes con alto riesgo de úlcera péptica, incluidos los que reciben AINES, deben vigilarse para detectar los síntomas. No se recomienda el uso de Galantamina XR en pacientes con obstrucción gastrointestinal o en recuperación de una cirugía gastrointestinal.
- Alteraciones pulmonares: Debido a sus acciones colinomiméticas, deberá ser prescrita con cuidado en pacientes con un historial de asma severa o de enfermedad pulmonar obstructiva.
- Genitourinario: El uso de Galantamina XR no se recomienda en pacientes con obstrucción de flujo urinario o en recuperación de una cirugía de vejiga.
- Embarazo: No se dispone de estudios sobre el uso de Galantamina XR en mujeres embarazadas. Sólo debe usarse en embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial al feto.
- Alteraciones pulmonares: Debido a sus acciones colinomiméticas, deberá ser prescrita con cuidado en pacientes con un historial de asma severa o de enfermedad pulmonar obstructiva.
- Genitourinario: El uso de Galantamina XR no se recomienda en pacientes con obstrucción de flujo urinario o en recuperación de una cirugía de vejiga.
- Embarazo: No se dispone de estudios sobre el uso de Galantamina XR en mujeres embarazadas. Sólo debe usarse en embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial al feto.
- Alteraciones pulmonares: Debido a sus acciones colinomiméticas, deberá ser prescrita con cuidado en pacientes con un historial de asma severa o de enfermedad pulmonar obstructiva.

- Genitourinario: El uso de Galantamina XR no se recomienda en pacientes con obstrucción de flujo urinario o en recuperación de una cirugía de vejiga.
- Embarazo: No se dispone de estudios sobre el uso de Galantamina XR en mujeres embarazadas. Sólo debe usarse en embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial al feto.
- Lactancia: Se desconoce si Galantamina XR se excreta en la leche materna humana y no se dispone de estudios en mujeres en periodo de lactancia. Por lo tanto, las mujeres que están recibiendo Galantamina XR no deben amamantar.

Reacciones adversas: Los eventos adversos más comunes observados en los ensayos clínicos (incidencia $\geq 5\%$ y el doble de la frecuencia del placebo) fueron náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, anorexia, fatiga, mareos, dolor de cabeza, somnolencia y pérdida de peso. Náuseas, vómitos y anorexia se observaron con mayor frecuencia en las mujeres. Otras reacciones adversas comunes observados fueron confusión, depresión, caídas, lesiones, insomnio, rinitis e infección del tracto urinario. Los acontecimientos adversos que se produjeron con el tratamiento una vez al día con cápsulas de liberación prolongada de galantamina XR fueron similares en frecuencia y naturaleza a las observadas con galantamina de liberación inmediata. La mayoría de estos se produjeron durante el periodo de titulación. Las náuseas y los vómitos, los efectos adversos más frecuentes, duraron menos de una semana en la mayoría de los casos y la mayoría de los pacientes tuvieron un solo episodio. La prescripción de antieméticos y asegurar la ingesta adecuada de líquidos pueden ser útiles en estos casos.

Interacciones: Dado su mecanismo de acción, galantamina no deberá suministrarse conjuntamente con otros colinomiméticos (ej. digoxina y beta- bloqueadores). Galantamina antagoniza el efecto de medicamentos anticolinérgicos. Galantamina, como cualquier otro colinomimético, puede incrementar el efecto de la succinilcolina, incrementando la relajación muscular durante la anestesia.

Medicamentos metabolizados por las enzimas CYP2D6 y CYP3A4, involucradas en el metabolismo y eliminación de galantamina, pueden incrementar el ABC de la galantamina. Estudios farmacocinéticos de dosis múltiple demostraron que el ABC de galantamina se incrementa 30 y 40% respectivamente durante la coadministración de ketoconazol y paroxetina, y cuando se coadministra con eritromicina, inhibidor CYP3A4, el ABC de galantamina sólo se incrementó en 10%. Estudios in vitro indicaron que el potencial de inhibición de galantamina con respecto a la mayor de las formas de citocromo P-450 humano es muy bajo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015005896 del 22 de mayo de 2015, generado por concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.2.1 para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.2.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene:

Galantamina bromhidrato 10.252 mg equivalente a 8 mg de galantamina base
Galantamina bromhidrato 20.504 mg equivalente a 16 mg de galantamina base

Forma farmacéutica: Capsula dura de liberación prolongada

Indicaciones: Galantamina está indicada en el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer de leve o moderadamente severa.

Contraindicaciones:

- Galantamina XR no deberá ser administrado a pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Dado que no se dispone de datos sobre el uso de galantamina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh mayor de 9) y deterioro renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 9 ml/min) Galantamina XR está contraindicado en estas poblaciones.
- Pacientes con síndrome del nódulo sinusal enfermo, alteraciones en la conducción cardíaca, arritmias severas, EPOC y asma, úlcera péptica especialmente en quienes reciben AINES; epilépticos y pacientes con obstrucción del flujo urinario, insuficiencia hepática. Embarazo y lactancia. Precaución en caso de convulsiones.

Precauciones y Advertencias: Galantamina XR deberá ser administrado con precaución en las siguientes condiciones:

- **Alteraciones cardiovasculares:** puede tener efectos vagotónicos en la frecuencia cardíaca (p. ej. bradicardia), que puede ser importante para pacientes con síndrome de seno enfermo o con alteraciones de la conducción supra ventricular cardíaca o en quienes usan medicamentos que reducen la frecuencia cardíaca significativamente, como digoxina y beta-bloqueadores.

- **Alteraciones gastrointestinales:** Pacientes con alto riesgo de úlcera péptica, incluidos los que reciben AINEs, deben vigilarse para detectar los síntomas. No se recomienda el uso de Galantamina XR en pacientes con obstrucción gastrointestinal o en recuperación de una cirugía gastrointestinal.
- **Alteraciones pulmonares:** Debido a sus acciones colinomiméticas, deberá ser prescrita con cuidado en pacientes con un historial de asma severa o de enfermedad pulmonar obstructiva.
- **Genitourinario:** El uso de Galantamina XR no se recomienda en pacientes con obstrucción de flujo urinario o en recuperación de una cirugía de vejiga.
- **Embarazo:** No se dispone de estudios sobre el uso de Galantamina XR en mujeres embarazadas. Sólo debe usarse en embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial al feto.
- **Alteraciones pulmonares:** Debido a sus acciones colinomiméticas, deberá ser prescrita con cuidado en pacientes con un historial de asma severa o de enfermedad pulmonar obstructiva.
- **Genitourinario:** El uso de Galantamina XR no se recomienda en pacientes con obstrucción de flujo urinario o en recuperación de una cirugía de vejiga.
- **Embarazo:** No se dispone de estudios sobre el uso de Galantamina XR en mujeres embarazadas. Sólo debe usarse en embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial al feto.
- **Alteraciones pulmonares:** Debido a sus acciones colinomiméticas, deberá ser prescrita con cuidado en pacientes con un historial de asma severa o de enfermedad pulmonar obstructiva.
- **Genitourinario:** El uso de Galantamina XR no se recomienda en pacientes con obstrucción de flujo urinario o en recuperación de una cirugía de vejiga.
- **Embarazo:** No se dispone de estudios sobre el uso de Galantamina XR en mujeres embarazadas. Sólo debe usarse en embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial al feto.
- **Lactancia:** Se desconoce si Galantamina XR se excreta en la leche materna humana y no se dispone de estudios en mujeres en periodo de lactancia. Por lo tanto, las mujeres que están recibiendo Galantamina XR no deben amamantar.

CO-SC-7341-1

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

Composición:

Cada tableta de la presentación contiene:

Succinato de Solifenacina 5 mg
Succinato de Solifenacina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

Otros efectos que se pueden hallar en forma no frecuente (1-10% de los usuarios) son cefalea, estreñimiento, mareo/vértigo, dolor abdominal, dispepsia, fatiga, sequedad de ojos, somnolencia, visión anormal (incluyendo acomodamiento anormal), flatulencia y/o

disuria. La presencia de este tipo de eventos es dependiente de la dosis de Solifenacina usada en el paciente y su presencia amerita la valoración médica.

Interacciones:

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

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

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.2.5. PIRFENIDONA

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

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de pirfenidona

Forma farmacéutica: Tabletas

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Función hepática:

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

suspendido de acuerdo con las siguientes directrices. Para pacientes con elevaciones de ALT, AST o bilirrubina confirmadas durante el tratamiento, los siguientes ajustes de dosis pueden ser necesarios.

Recomendaciones en caso de elevaciones de AST/ALT:

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

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

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

Falla hepática:

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

Reacción fotosensible y brote:

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

Angioedema:

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

Mareos:

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

Fatiga:

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

Pérdida de peso:

La pérdida de peso se ha reportado en pacientes tratados con este producto medicinal antes de que retomen las actividades que requieren de alerta mental o coordinación. Los médicos deben monitorear el peso de los pacientes y cuando sea necesario, deben sugerir incrementar el consumo calórico si la pérdida de peso ya se considera de importancia clínica.

Excipientes:

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

Reacciones adversas:

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

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

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

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

Tabla 1 Reacciones adversas por SOC y frecuencia MedDRA	
Infecciones e infestaciones	
Común	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario
Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático	
Raro	Agranulocitosis ¹
Desórdenes del sistema inmune	
Poco común	Angioedema ¹
Desórdenes metabólicos y nutricionales	
Muy común	Anorexia
Común	Disminución de peso, disminución del apetito
Desórdenes psiquiátricos	
Común	Insomnio

Desórdenes del sistema nervioso	
Muy común	Dolo de cabeza
Común	Mareo, somnolencia, disgeusia, letargo
Desórdenes vasculares	
Común	Sofocos
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Común	Disnea, tos, tos productiva
Desórdenes gastrointestinales	
Muy común	Dispepsia, nauseas, diarrea
Común	Enfermedad de reflujo esofágico, vómito, distensión abdominal, incomodidad abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, incomodidad estomacal, gastritis, constipación flatulencia
Desórdenes hepatobiliares	
Común	Incremento de ALT, incremento de AST, incremento de la gama glutamil transferasa
Raro	Incremento del total de bilirrubina en suero en combinación con incremento de ALT y AST ¹
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy común	Reacción fotosensible, brote
Común	Prurito, eritema, piel seca, brote eritematoso, brote macular, brote con prurito
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo	

Común	Mialgia y artralgia
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	
Muy común	Fatiga
Común	Astenia, dolor de pecho no cardíaco
Lesión por envenenamiento y complicaciones de procedimiento	
Común	Quemaduras solares

¹Identificados por medio de estudios de post mercadeo

Interacciones:

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

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

Fluvoxamina e inhibidores de CYP1A2:

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

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

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

cerca en busca de emergencias debido a reacciones adversas asociadas con la terapia de Pírfenidona. Descontinúe la Pírfenidona si es.

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

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

Se debe tener especial cuidado si los inhibidores de CYP1A2 estan siendo utilizados de manera concomitante con inhibidores potentes de uno o mas isoenzimas CYP involucrados en el metabolismo de Pirfenidona tales como CYP2C9 (ej: amiodarona, propafenona), 2C19 (ej: cloranfenicol) o 2D6 (ej: fluoxetina, paroxetina).

Fumar cigarrillos e inductores de CYP1A2:

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis inicial de adultos es de 200 mg, tres veces al día (600 mg/día), después de cada comida. Gradualmente se incrementa la dosis a 600 mg, tres veces al día (1800 mg/día) bajo observación (de acuerdo con Recomendaciones para Ajuste de Dosis a

continuación). Incluso, un incremento o disminución adecuada de la dosis de cuando en cuando dependiendo de los síntomas.

Recomendaciones para Ajuste de la Dosis:

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

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

Ajuste de dosis y otras consideraciones para el uso seguro:

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

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

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

Recomendaciones en caso de una elevación de ALT/AST:

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

Poblaciones especiales:

Falla hepática:

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

Falla renal:

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

Población pediátrica:

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

Ancianos:

No se requiere de ajuste de dosis en personas mayores de 65 años

Vía de Administración: oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión abril de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación del producto hasta tanto no se defina la protección para el principio activo Pirfenidona, el cual se recomendado nueva entidad química mediante Acta No. 17 de 2014, numeral 3.1.1.2.

3.1.2.6. SAXENDA® 6 mg/mL

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

Composición: Cada mL contiene 6.0 mg de liraglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

- ≥ 30 kg/m² o superior (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

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

Advertencias y precauciones de uso:

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina.

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

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

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

No se recomienda su uso en estos pacientes

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

Pancreatitis:

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con liraglutida. Se debe informar a los pacientes las características de los síntomas de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Colelitiasis y colecistitis:

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

Enfermedad tiroidea:

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, que incluyen aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por

lo tanto, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en los pacientes con enfermedad tiroidea.

Ritmo cardíaco:

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

Deshidratación:

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

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

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

Descripción de las reacciones adversas esperadas:

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2:

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

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

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

Reacciones gastrointestinales adversas:

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

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

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

Reacciones alérgicas:

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

Reacciones en el sitio de inyección:

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

Taquicardia:

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

Interacciones:

Evaluación in vitro de la interacción medicamentosa:

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

Evaluación in vivo de la interacción medicamentosa:

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

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

Warfarina y otros derivados de la cumarina:

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

Paracetamol (Acetaminofén):

Liraglutida no cambió la exposición general de paracetamol después de una dosis individual de 1000 mg. Paracetamol C_{máx.} disminuyó un 31% y t_{máx.} promedio se retrasó hasta 15 min. No se necesita ajuste de la dosis para el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina:

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

Griseofulvina:

Liraglutida no cambió la exposición general de griseofulvina después de la administración de una dosis individual de griseofulvina 500 mg. C_{máx.} de griseofulvina aumentó un 37%

mientras que el $t_{m\acute{a}x}$. No cambi3. No se requieren ajustes a la dosis de griseofulvina y otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina:

La administraci3n de una dosis individual de digoxina 1 mg con liraglutida result3 en una reducci3n en el ABC de digoxina de 16%; $C_{m\acute{a}x}$ disminuy3 un 31%. El $t_{m\acute{a}x}$ promedio de digoxina disminuy3 de 1 h a 1.5 h. Basados en estos resultados no se requiere ajuste de la dosis de digoxina.

Lisinopril:

La administraci3n de una dosis individual de lisinopril 20 mg con liraglutida result3 en una reducci3n en el ABC de lisinopril de 15%; $C_{m\acute{a}x}$ disminuy3 un 27%. El $t_{m\acute{a}x}$ promedio de lisinopril se retras3 as de 6 h a 8 h con liraglutida. Basados en estos resultados no se requiere ajuste de la dosis de lisinopril.

Dosificaci3n y grupo etario:

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al d3a. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al d3a en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0.6 mg	1
	1.2 mg	1
	1.8 mg	1
	2.4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3.0 mg	

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

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda[®] despu3s de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/d3a si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

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

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

No se debe utilizar Saxenda[®] en combinaci3n con otro agonista del receptor de GLP-1.

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

Poblaciones especiales:

Pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad):

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

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

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

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva indicación, ya que el principio activo ha sido incluido en el Manual de Normas Farmacológicas pero la aplicación corresponde a una nueva indicación.

- Inserto: 8-9556-90-001-1 basado en STF Q1 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la indicación en el manejo crónico del peso para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que si bien el producto de la referencia presenta como efecto colateral la reducción de peso, su uso terapéutico es para el conjunto de signos y síntomas en el paciente diabético entre los cuales pudiese estar el aumento de peso.

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1 HERCEPTIN

Expediente : 19903070
Radicado : 2015108946
Fecha : 31/08/2015
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Genentech Inc.

Composición: Trastuzumab 440 mg

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM):

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP):

Herceptin está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la

radioterapia (si procede);

- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado:

Herceptin en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (i.v.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA)

Tras la administración de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA.

Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Herceptin se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o el paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Herceptin por vía i.v. después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares [5, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes

Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales:

Los pacientes tratados con Herceptin pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin i.v. o Herceptin s.c. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Herceptin. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y

cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $<50\%$, se suspenderá la administración de Herceptin y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Herceptin, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Herceptin.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Herceptin en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM):

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP):

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial

controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante:

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin i.v. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin i.v. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Herceptin, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC >25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico:

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para

inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Uso en poblaciones especiales:

Embarazo:

Herceptin no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. En el marco del uso desde la comercialización, en algunas mujeres embarazadas tratadas con Herceptin se han descrito casos de alteración del crecimiento renal o de la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, que en ocasiones se tradujo en una hipoplasia pulmonar del feto con desenlace mortal. Se advertirá a las mujeres en edad de procrear que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con la Herceptin i.v. o Herceptin s.c. de Herceptin y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión (v. 3.2. Propiedades farmacocinéticas). Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Herceptin a una embarazada, o si una paciente se queda embarazada mientras recibe Herceptin o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis de Herceptin, es conveniente que un equipo multidisciplinario realice una vigilancia estrecha. No se sabe si Herceptin afecta a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales.

Lactancia:

No se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la inmunoglobulina G (IgG) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Herceptin.

Insuficiencia Renal:

En un análisis FC poblacional se demostró que la insuficiencia renal no afecta a la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del trastuzumab.

Reacciones adversas:

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a

partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas:

La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	<i>Muy frecuente</i>
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
	Infección urinaria	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Disminución de la cifra de leucocitos/leucopenia	<i>Muy frecuente</i>
	Neutropenia	Frecuente
Trastornos del sistema Inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso	Muy frecuente
	Aumento de peso	Muy frecuente
	Disminución del apetito	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimación	Muy frecuente

	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos cardíacos	<i>Disminución de la fracción de eyección</i>	<i>Muy frecuente</i>
	Taquiarritmia supraventricular ^{†1}	Frecuente
	Insuficiencia cardíaca (congestiva) [†]	Frecuente
	Miocardopatía	Frecuente
	Palpitaciones [†]	Frecuente
Trastornos vasculares	Linfedema	Muy frecuente
	Sofocos	Muy frecuente
	Hipotensión arterial ^{†1}	Frecuente
	Hipertensión arterial	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea [†]	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor bucofaringeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	Derrame pleural [†]	Frecuente
	<i>Neumonía</i>	<i>Frecuente</i>
	<i>Neumonitis</i>	<i>Poco frecuente</i>
	<i>Sibilancias</i>	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	<i>Pancreatitis</i>	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Exantema	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	<i>Trastorno ungüeal</i>	<i>Muy frecuente</i>
	Acné	Frecuente
	<i>Dermatitis</i>	<i>Frecuente</i>
	Sequedad de la piel	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	<i>Urticaria</i>	<i>Poco frecuente</i>
	Artralgias	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del	Mialgias	Muy frecuente

tejido conjuntivo	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas pseudogripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión o la administración	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación de mucosas	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en el lugar de inyección**	Frecuente
	Malestar general	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad ungueal	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares	Daño hepatocelular	Frecuente
	Ictericia	En raras ocasiones
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente

* Reacciones adversas que se identificaron como eventos con una diferencia de incidencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales ensayos clínicos aleatorizados.

** El dolor en el lugar de la inyección se identificó como una reacción adversa en el grupo de administración s.c. en el estudio BO22227. Las reacciones adversas se incluyeron en la categoría de órganos y sistemas afectados (SOC) apropiada y se presentan en una sola tabla según la mayor incidencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

+ Indica las reacciones adversas que se han notificado en asociación con un desenlace mortal.

† Indica las reacciones adversas notificadas generalmente en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No constan los porcentajes específicos de estas reacciones adversas.

Inmunogenicidad:

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del ICMP, el 8,1% (24/296) de las pacientes tratadas con Herceptin i.v. y el 14,9% (44/295) de las tratadas con Herceptin s.c. (vial) desarrollaron anticuerpos contra el trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra el trastuzumab en muestras posteriores al inicio del tratamiento de 2 de 24 pacientes tratados con Herceptin i.v. y de 4 de 44 pacientes tratados con Herceptin s.c. en vial.

No se sabe qué importancia clínica pueden tener estos anticuerpos, aunque no parece que afectaran negativamente a la farmacocinética, la eficacia —determinada por la respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap)— o la seguridad —determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la

administración (RRA)— de Herceptin i.v. y Herceptin s.c.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) e hipersensibilidad:

En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI y RRA — escalofríos o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria— tanto con la formulación i.v. como con la s.c. (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La tasa de RRI y RRA de todos los grados varió de unos estudios a otros en función de la indicación, de si el trastuzumab se administró concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia, y del método de recogida de datos.

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado ≥ 3) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo de comparación.

En el CMP, la tasa de RRI y de RRA fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab y del 6-50% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (de grado ≥ 3) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab y del 0,3-5% en el grupo de comparación.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), las tasas de RRI y de RRA fueron comparables y oscilaron entre el 37,2% en el grupo de Herceptin i.v. y el 47,8% en el grupo de Herceptin s.c. Las tasas de RRI y de RRA graves (de grado 3) fueron del 2,0% y 1,7% en los grupos de Herceptin i.v. y Herceptin s.c, respectivamente durante la fase de tratamiento. No se registró ninguna RRI o RRA de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

Disfunción cardíaca:

La insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) es una reacción adversa a Herceptin frecuente, que se ha asociado a desenlaces mortales. En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S3) o disminución de la fracción de eyección ventricular.

Cáncer de mama metastásico:

Dependiendo de los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los ensayos fundamentales en el CMM fue del 9-12% en el grupo de Herceptin más paclitaxel y del 1-4 % en el subgrupo tratado sólo con paclitaxel. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En las pacientes tratadas concomitantemente con Herceptin y una antraciclina más ciclofosfamida se registró la mayor tasa de disfunción cardíaca (27%), que fue significativamente superior a la

del subgrupo tratado sólo con una antraciclina más ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, y del 0% en las que recibieron sólo docetaxel. La mayoría de las pacientes (79%) que desarrollaron una disfunción cardíaca en estos ensayos mejoraron con el tratamiento habitual de la ICC.

Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante):

En tres ensayos clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en las pacientes que recibieron quimioterapia sola y en las tratadas con Herceptin de forma secuencial después de un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en las pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, se calculó que la tasa de eventos cardíacos en las pacientes tratadas con AC→P (doxorubicina más ciclofosfamida seguidas de paclitaxel) + H (trastuzumab) era del 3,2%, frente al 0,8% en las que recibieron AC→P. No se observó ningún aumento de la incidencia acumulada de eventos cardíacos con el seguimiento adicional a los 5 años.

A los 5,5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI era, respectivamente, del 1,0%, 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4 según los NCI-CTC) a los 5 años fue del 0,6%, 1,9% y 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se dedujo del aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI hasta el 2,3%, frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos de comparación (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras concluir la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de las pacientes del grupo que recibió tratamiento durante 1 año tras una mediana de seguimiento de 12 meses. Después de una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC y de disfunción ventricular izquierda graves tras 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja, en el 0,8% y el 9,8%, respectivamente.

En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (clase III-IV de la NYHA) en el grupo de tratamiento con Herceptin durante 1 año fue del 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente en el 71,4% de las pacientes tratadas con Herceptin. Se demostró la reversibilidad de la disfunción

ventricular izquierda leve sintomática y asintomática en el 79,5% de las pacientes tratadas con Herceptin. Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca tuvieron lugar tras concluir el tratamiento con Herceptin.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8,1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de reciente diagnóstico —determinada mediante la FEVI— no cambió en comparación con el análisis realizado tras una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC→PH: el 18,5% de las pacientes del grupo de AC→PH con una disminución de la FEVI reducida de $\geq 10\%$ hasta $< 50\%$. Se notificó la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64,5% de las pacientes que sufrieron una ICC sintomática en el grupo de AC→PH, estando asintomáticas en el último seguimiento, y en el 90,3% de las que presentaron una recuperación completa o parcial de la FEVI.

Cáncer de mama precoz (tratamiento neoadyuvante- adyuvante)

En el ensayo fundamental MO16432, se administró Herceptin junto con quimioterapia neoadyuvante que incluía 3 ciclos de doxorubicina (dosis acumulada de 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue del 1,7% en el grupo de Herceptin.

En el ensayo fundamental BO22227, Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que incluía 4 ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg/m²); al cabo de 40 meses (mediana del seguimiento), la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0% en el grupo de Herceptin i.v. y del 0,7% en el grupo de Herceptin s.c. En pacientes de menor peso (< 59 kg, el cuartil de peso inferior), la dosis fija usada en el grupo de Herceptin s.c. no se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eventos cardíacos o una caída significativa de la FEVI.

Cáncer gástrico avanzado:

En el estudio BO18255, en la preselección, la mediana del valor de la FEVI fue del 64% (intervalo: 48-90%) en el grupo tratado con fluoropirimidina más cisplatino (FP) y del 65% (intervalo: 50-86%) en el grupo tratado con Herceptin i.v. más fluoropirimidina y cisplatino (H + FP).

La mayoría de las disminuciones de la FEVI observadas en el estudio BO18255 fueron asintomáticas, con la excepción de un paciente en el grupo que contenía Herceptin, en el que la disminución de la FEVI coincidió con una insuficiencia cardíaca.

Tabla 2: Resumen del cambio de la FEVI respecto al inicio del estudio (estudio BO18255)

Disminución de la FEVI: Menor valor posterior a la preselección	Fluoropirimidina / cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Disminución de la FEVI ≥10% hasta un valor <50%*	1,1%	4,6%
Valor absoluto <50%	1,1%	5,9%
Disminución de la FEVI ≥10% hasta un valor ≥50%*	11,8%	16,5%

* Sólo incluye a los pacientes en los que el método de evaluación en esa visita es el mismo que en la evaluación inicial (FP: $n = 187$; H + FP: $n = 237$).

Tabla 3: Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255)

	Fluoropirimidina + cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Total de eventos cardíacos	6%	6%
≥ Grado ≥ 3 según la versión 3.0 de los criterios NCI- CTCAE	*3%	**1%

* 9 pacientes experimentaron 9 eventos.

** 4 pacientes experimentaron 5 episodios.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hemática:

Cáncer de mama:

La toxicidad hemática es infrecuente tras administrar Herceptin i.v. en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 según la clasificación de la OMS en <1% de las pacientes. Leucopenia No se ha observado ninguna reacción adversa de grado 4 según la clasificación de la OMS. La toxicidad hemática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS aumentó en las pacientes tratadas con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). También aumentó la toxicidad hemática en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, en comparación con las que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22%, según los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril y septicemia neutropénica también aumentó en las pacientes tratadas con Herceptin más docetaxel (23% frente al 17% en las que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, el 0,4% de las pacientes tratadas con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados respecto al valor inicial.

en comparación con el 0,6% en el grupo de observación.

Cáncer gástrico avanzado:

Los eventos adversos de grado ≥ 3 de la clase (SOC) de Trastornos de la sangre y del sistema linfático con una incidencia $\geq 1\%$ que se notificaron con mayor frecuencia se presentan en la siguiente tabla, por tratamiento ensayado.

Tabla 4 Eventos adversos de grado ≥ 3 notificados frecuentemente en la clase (SOC) de trastornos de la sangre y del sistema linfático.

	Fluoropirimidina/ cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

El porcentaje total de pacientes que sufrieron un evento adverso de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) clasificado en esta categoría fue del 38% en el grupo de FP y del 40% en el grupo de FP + H.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hepática y renal:

Cáncer de mama:

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS en el 12% de las pacientes tras administrar Herceptin i.v. en monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad se asoció a progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estas pacientes.

La toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS se observó con menor frecuencia en las pacientes tratadas con Herceptin i.v. y paclitaxel que en las que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó ningún evento adverso de grado 3-4 según la clasificación de la OMS.

Cáncer gástrico avanzado:

En el estudio BO18255, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin i.v. en comparación

con los del grupo de F + P (3% y 2%, respectivamente).

Eventos adversos de grado ≥ 3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) de la clase de los Trastornos hepatobiliares: La hiperbilirrubinemia fue el único evento adverso notificado, y su incidencia no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin i.v. que en los del grupo de F + P (1% y $<1\%$, respectivamente).

Diarrea:

Cáncer de mama:

El 27% de las pacientes tratadas con Herceptin i.v. en monoterapia contra la enfermedad metastásica presentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, principalmente de intensidad leve o moderada, en las pacientes tratadas con Herceptin más paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de los pacientes tratados con Herceptin presentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Cáncer gástrico avanzado:

En el estudio BO18255, presentaron diarrea de cualquier grado 109 pacientes (37%) del grupo de tratamiento que contenía Herceptin y 80 pacientes (28%) en el grupo de comparación. Usando los criterios de intensidad NCI-CTCAE (versión 3.0), el porcentaje de pacientes que sufrieron diarrea de grado ≥ 3 fue del 4% en el grupo de FP y del 9% en el grupo de FP + H.

Infección:

En los pacientes tratados con Herceptin, se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas de poca importancia clínica o infecciones relacionadas con el catéter.

Cambio del tratamiento con la formulación i.v. de Herceptin por la formulación s.c. de Herceptin y viceversa.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio de Herceptin i.v. por Herceptin s.c., y viceversa, en pacientes con CMP HER2-positivo, con el objetivo principal de evaluar la preferencia de los pacientes por la infusión de Herceptin i.v. o la inyección de Herceptin s.c. En este ensayo, se investigaron 2 cohortes (en una se utilizó Herceptin s.c. en vial y en la otra Herceptin s.c. en IUSU) usando un diseño cruzado de dos grupos; se asignó aleatoriamente a los pacientes a una de estas dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada 3 semanas: Herceptin i.v. (ciclos 1-4) → Herceptin s.c. (ciclos 5-8), o Herceptin s.c. (ciclos 1-4) → Herceptin i.v. (ciclos 5-8). El 20,3% de los pacientes no habían recibido previamente Herceptin i.v. y el 79,7% habían estado expuestos anteriormente a Herceptin i.v. como parte del tratamiento adyuvante en curso del CMP HER2-positivo. En general, los pacientes toleraron bien el cambio de Herceptin i.v. por Herceptin s.c. y viceversa. Las tasas de eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 y suspensiones del tratamiento debido

a eventos adversos antes del cambio de tratamiento (ciclos 1-4) fueron bajas (<5%) y similares a las tasas posteriores al cambio del tratamiento (ciclos 5-8). No se notificó ningún evento adverso de grado 4 o 5.

Seguridad y tolerabilidad de Herceptin s.c. en pacientes con CMP:

En el estudio MO28048, en el que se investigaron la seguridad y la tolerabilidad de Herceptin s.c. como tratamiento adyuvante en pacientes con CMP HER2-positivo que fueron incluidos en una cohorte de tratamiento con Herceptin s.c. en viales (n = 1.868 pacientes, incluidos 20 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante) o en una cohorte de tratamiento con Herceptin s.c. en IUSU (n = 710 pacientes, incluidos 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante), no se observaron nuevos problemas de seguridad. Los resultados estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. Además, el tratamiento de pacientes con menor peso corporal con una dosis fija de Herceptin s.c. en el tratamiento adyuvante del CMP no se asoció a un riesgo mayor en cuanto a la seguridad, los eventos adversos y los eventos adversos graves, en comparación con los pacientes con peso corporal mayor.

Poscomercialización:

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas después de la comercialización

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia Trombocitopenia autoinmunitaria
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafilactoide
Trastornos oculares	Madarosis
Trastornos cardíacos	Choque cardiogénico Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sibilancias
	Broncoespasmo
	Saturación de oxígeno reducida
	Insuficiencia respiratoria
	Neumopatía intersticial
	Infiltración pulmonar
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
	Dificultad respiratoria
Trastornos renales y urinarios	Fibrosis pulmonar
	Hipoxia
	Edema laríngeo
	Glomerulonefropatía
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Insuficiencia renal
	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligohidramnios

Eventos adversos

La tabla 6 muestra los eventos adversos que históricamente se han notificado en pacientes que han recibido Herceptin. No se ha hallado ningún indicio de una relación causal entre Herceptin y estos eventos, por lo que a efectos de notificación reglamentaria no se los considera eventos que deban esperarse.

Tabla 6. Eventos adversos

Clase de órganos y sistemas	Evento adverso
Infecciones e infestaciones	Celulitis
	Erisipela
	Septicemia
	Meningitis
	Bronquitis
	Herpes zoster
	Cistitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucemia
Trastornos del sistema inmunitario	Anafilaxia
	Choque anafiláctico
Trastornos psiquiátricos	Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia
	Paresia
	Alteración cerebrovascular
	Edema cerebral
	Letargo
	Coma
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo
Trastornos cardíacos	Derrame pericárdico
	Bradicardia
	Pericarditis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipo
	Disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales	Gastritis
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	Dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	Disuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Dolor mamario
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Molestia torácica

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos. En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Dosificación y grupo etario:

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin i.v. o Herceptin s.c.), tal como se ha prescrito.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación i.v. de Herceptin por la formulación s.c., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas.

Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyly (trastuzumab emtansina).

Herceptin i.v.:

La formulación I.V. de Herceptin no debe usarse para la administración s.c., sino que se administrará en infusión i.v.

No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Pauta semanal:

Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada de Herceptin i.v. es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos.

Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada de Herceptin i.v. es de 2 mg/kg. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Pauta alternativa cada 3 semanas:

Dosis inicial de carga de Herceptin i.v. 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Herceptin subcutánea:

La formulación S.C. de Herceptin no debe usarse para la administración I.V., sino que se administrará exclusivamente mediante inyección s.c.

Duración del tratamiento:

- Las pacientes con CMM deben ser tratadas con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.
- Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, según lo que suceda primero. En el CMP no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 1 año (v. 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia).
- Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir Herceptin i.v. hasta la progresión de la enfermedad.

Dosis omitidas:

Herceptin I.V.:

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin i.v. durante una semana o menos, entonces se administrará cuanto antes la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento de Herceptin i.v. posteriores se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin i.v. durante más de una semana, se le administrará una nueva dosis de carga de Herceptin i.v. en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg) cuanto antes. Las dosis de mantenimiento de Herceptin i.v. posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Reducción de la dosis:

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia en este

periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir la dosis de quimioterapia o mantener su administración.

Pautas posológicas especiales:

Ancianos:

Los datos indican que la edad no influye en la distribución, el metabolismo y la eliminación de Herceptin. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Herceptin.

Niños y adolescentes:

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin pacientes pediátricos.

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 Febrero de 2015

-Información para prescribir versión Febrero 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:

Indicaciones: Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM):

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP):

Herceptin está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede);
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado:

Herceptin en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (i.v.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA)

Tras la administración de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA.

Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Herceptin se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o el paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace

mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Herceptin por vía i.v. después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares [5, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes

Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales:

Los pacientes tratados con Herceptin pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin i.v. o Herceptin s.c. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Herceptin. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación

cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $<50\%$, se suspenderá la administración de Herceptin y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Herceptin, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Herceptin.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Herceptin en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM):

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP):

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante:

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin i.v. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin i.v. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Herceptin, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC >25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico:

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Uso en poblaciones especiales:

Embarazo:

Herceptin no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. En el marco del uso desde la comercialización, en algunas mujeres embarazadas tratadas con Herceptin se han descrito casos de alteración del crecimiento renal o de la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, que en ocasiones se tradujo en una hipoplasia pulmonar del feto con desenlace mortal. Se advertirá a las mujeres en edad de procrear que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con la Herceptin i.v. o Herceptin s.c. de Herceptin y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión (v. 3.2. Propiedades farmacocinéticas). Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Herceptin a una embarazada, o si una paciente se queda embarazada mientras recibe Herceptin o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis de Herceptin, es conveniente que un equipo multidisciplinario realice una vigilancia estrecha. No se sabe si Herceptin afecta a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales.

Lactancia:

No se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la inmunoglobulina G (IgG) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Herceptin.

Insuficiencia Renal:

En un análisis FC poblacional se demostró que la insuficiencia renal no afecta a la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del trastuzumab.

Reacciones adversas:

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas:

La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	<i>Muy frecuente</i>
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
	Infección urinaria	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Disminución de la cifra de leucocitos/leucopenia	<i>Muy frecuente</i>
	Neutropenia	Frecuente
Trastornos del sistema Inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso	Muy frecuente
	Aumento de peso	Muy frecuente
	Disminución del apetito	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimación	Muy frecuente

	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos cardíacos	<i>Disminución de la fracción de eyección</i>	<i>Muy frecuente</i>
	Taquiarritmia supraventricular ^{†1}	Frecuente
	Insuficiencia cardíaca (congestiva) [†]	Frecuente
	Miocardopatía	Frecuente
	Palpitaciones [†]	Frecuente
Trastornos vasculares	Linfedema	Muy frecuente
	Sofocos	Muy frecuente
	Hipotensión arterial ^{†1}	Frecuente
	Hipertensión arterial	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea [†]	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor bucofaringeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	Derrame pleural [†]	Frecuente
	<i>Neumonía</i>	<i>Frecuente</i>
	<i>Neumonitis</i>	<i>Poco frecuente</i>
	<i>Sibilancias</i>	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	<i>Pancreatitis</i>	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Exantema	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	<i>Trastorno ungüeal</i>	<i>Muy frecuente</i>
	Acné	Frecuente
	<i>Dermatitis</i>	<i>Frecuente</i>
	Sequedad de la piel	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	<i>Urticaria</i>	<i>Poco frecuente</i>
	Artralgias	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del	Mialgias	Muy frecuente

tejido conjuntivo	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas pseudogripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión o la administración	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación de mucosas	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Dolor en el lugar de inyección**	Frecuente
	Malestar general	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Toxicidad ungueal	Muy frecuente
	Daño hepatocelular	Frecuente
	Ictericia	En raras ocasiones
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente

* Reacciones adversas que se identificaron como eventos con una diferencia de incidencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales ensayos clínicos aleatorizados.

** El dolor en el lugar de la inyección se identificó como una reacción adversa en el grupo de administración s.c. en el estudio BO22227. Las reacciones adversas se incluyeron en la categoría de órganos y sistemas afectados (SOC) apropiada y se presentan en una sola tabla según la mayor incidencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

+ Indica las reacciones adversas que se han notificado en asociación con un desenlace mortal.

† Indica las reacciones adversas notificadas generalmente en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No constan los porcentajes específicos de estas reacciones adversas.

Inmunogenicidad:

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del ICMP, el 8,1% (24/296) de las pacientes tratadas con Herceptin i.v. y el 14,9% (44/295) de las tratadas con Herceptin s.c. (vial) desarrollaron anticuerpos contra el trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra el trastuzumab en muestras posteriores al inicio del tratamiento de 2 de 24 pacientes tratados con Herceptin i.v. y de 4 de 44 pacientes tratados con Herceptin s.c. en vial. No se sabe qué importancia clínica pueden tener estos anticuerpos, aunque no parece que afectaran negativamente a la farmacocinética, la eficacia —determinada por la respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap)— o la seguridad —determinada por la aparición de

reacciones relacionadas con la administración (RRA)— de Herceptin i.v. y Herceptin s.c.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) e hipersensibilidad:

En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI y RRA — escalofríos o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria— tanto con la formulación i.v. como con la s.c. (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La tasa de RRI y RRA de todos los grados varió de unos estudios a otros en función de la indicación, de si el trastuzumab se administró concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia, y del método de recogida de datos.

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado ≥ 3) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo de comparación.

En el CMP, la tasa de RRI y de RRA fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab y del 6-50% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (de grado ≥ 3) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab y del 0,3-5% en el grupo de comparación.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), las tasas de RRI y de RRA fueron comparables y oscilaron entre el 37,2% en el grupo de Herceptin i.v. y el 47,8% en el grupo de Herceptin s.c. Las tasas de RRI y de RRA graves (de grado 3) fueron del 2,0% y 1,7% en los grupos de Herceptin i.v. y Herceptin s.c, respectivamente durante la fase de tratamiento. No se registró ninguna RRI o RRA de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

Disfunción cardíaca:

La insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) es una reacción adversa a Herceptin frecuente, que se ha asociado a desenlaces mortales. En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S3) o disminución de la fracción de eyección ventricular.

Cáncer de mama metastásico:

Dependiendo de los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los ensayos fundamentales en el CMM fue del 9-12% en el grupo de Herceptin más paclitaxel y del 1-4 % en el subgrupo tratado sólo con paclitaxel. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En las pacientes

tratadas concomitantemente con Herceptin y una antraciclina más ciclofosfamida se registró la mayor tasa de disfunción cardíaca (27%), que fue significativamente superior a la del subgrupo tratado sólo con una antraciclina más ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, y del 0% en las que recibieron sólo docetaxel. La mayoría de las pacientes (79%) que desarrollaron una disfunción cardíaca en estos ensayos mejoraron con el tratamiento habitual de la ICC.

Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante):

En tres ensayos clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en las pacientes que recibieron quimioterapia sola y en las tratadas con Herceptin de forma secuencial después de un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en las pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, se calculó que la tasa de eventos cardíacos en las pacientes tratadas con AC→P (doxorubicina más ciclofosfamida seguidas de paclitaxel) + H (trastuzumab) era del 3,2%, frente al 0,8% en las que recibieron AC→P. No se observó ningún aumento de la incidencia acumulada de eventos cardíacos con el seguimiento adicional a los 5 años.

A los 5,5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI era, respectivamente, del 1,0%, 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4 según los NCI-CTC) a los 5 años fue del 0,6%, 1,9% y 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se dedujo del aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI hasta el 2,3%, frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos de comparación (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras concluir la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de las pacientes del grupo que recibió tratamiento durante 1 año tras una mediana de seguimiento de 12 meses. Después de una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC y de disfunción ventricular izquierda graves tras 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja, en el 0,8% y el 9,8%, respectivamente.

En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la

incidencia de ICC grave (clase III-IV de la NYHA) en el grupo de tratamiento con Herceptin durante 1 año fue del 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente en el 71,4% de las pacientes tratadas con Herceptin. Se demostró la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática en el 79,5% de las pacientes tratadas con Herceptin. Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca tuvieron lugar tras concluir el tratamiento con Herceptin.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8,1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de reciente diagnóstico —determinada mediante la FEVI— no cambió en comparación con el análisis realizado tras una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC→PH: el 18,5% de las pacientes del grupo de AC→PH con una disminución de la FEVI reducida de $\geq 10\%$ hasta $< 50\%$. Se notificó la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64,5% de las pacientes que sufrieron una ICC sintomática en el grupo de AC→PH, estando asintomáticas en el último seguimiento, y en el 90,3% de las que presentaron una recuperación completa o parcial de la FEVI. **Cáncer de mama precoz (tratamiento neoadyuvante- adyuvante)**

En el ensayo fundamental MO16432, se administró Herceptin junto con quimioterapia neoadyuvante que incluía 3 ciclos de doxorubicina (dosis acumulada de 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue del 1,7% en el grupo de Herceptin.

En el ensayo fundamental BO22227, Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que incluía 4 ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg/m²); al cabo de 40 meses (mediana del seguimiento), la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0% en el grupo de Herceptin i.v. y del 0,7% en el grupo de Herceptin s.c. En pacientes de menor peso (< 59 kg, el cuartil de peso inferior), la dosis fija usada en el grupo de Herceptin s.c. no se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eventos cardíacos o una caída significativa de la FEVI.

Cáncer gástrico avanzado:

En el estudio BO18255, en la preselección, la mediana del valor de la FEVI fue del 64% (intervalo: 48-90%) en el grupo tratado con fluoropirimidina más cisplatino (FP) y del 65% (intervalo: 50-86%) en el grupo tratado con Herceptin i.v. más fluoropirimidina y cisplatino (H + FP).

La mayoría de las disminuciones de la FEVI observadas en el estudio BO18255 fueron asintomáticas, con la excepción de un paciente en el grupo que contenía Herceptin, en el que la disminución de la FEVI coincidió con una insuficiencia

cardíaca.

Tabla 2: Resumen del cambio de la FEVI respecto al inicio del estudio (estudio B018255)

Disminución de la FEVI: Menor valor posterior a la preselección	Fluoropirimidina / cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Disminución de la FEVI ≥10% hasta un valor <50%*	1,1%	4,6%
Valor absoluto <50%	1,1%	5,9%
Disminución de la FEVI ≥10% hasta un valor ≥50%*	11,8%	16,5%

* Sólo incluye a los pacientes en los que el método de evaluación en esa visita es el mismo que en la evaluación inicial (FP: $n = 187$; H + FP: $n = 237$).

Tabla 3: Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255)

	Fluoropirimidina + cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Total de eventos cardíacos	6%	6%
≥ Grado ≥ 3 según la versión 3.0 de los criterios NCI- CTCAE	*3%	**1%

* 9 pacientes experimentaron 9 eventos.

** 4 pacientes experimentaron 5 episodios.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hemática:

Cáncer de mama:

La toxicidad hemática es infrecuente tras administrar Herceptin i.v. en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 según la clasificación de la OMS en <1% de las pacientes. Leucopenia No se ha observado ninguna reacción adversa de grado 4 según la clasificación de la OMS. La toxicidad hemática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS aumentó en las pacientes tratadas con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). También aumentó la toxicidad hemática en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, en comparación con las que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22%, según los criterios NCI-CTC). La incidencia de

neutropenia febril y septicemia neutropénica también aumentó en las pacientes tratadas con Herceptin más docetaxel (23% frente al 17% en las que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, el 0,4% de las pacientes tratadas con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados respecto al valor inicial, en comparación con el 0,6% en el grupo de observación.

Cáncer gástrico avanzado:

Los eventos adversos de grado ≥ 3 de la clase (SOC) de Trastornos de la sangre y del sistema linfático con una incidencia $\geq 1\%$ que se notificaron con mayor frecuencia se presentan en la siguiente tabla, por tratamiento ensayado.

Tabla 4 Eventos adversos de grado ≥ 3 notificados frecuentemente en la clase (SOC) de trastornos de la sangre y del sistema linfático.

	Fluoropirimidina/ cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

El porcentaje total de pacientes que sufrieron un evento adverso de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) clasificado en esta categoría fue del 38% en el grupo de FP y del 40% en el grupo de FP + H.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hepática y renal:

Cáncer de mama:

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS en el 12% de las pacientes tras administrar Herceptin i.v. en monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad se asoció a progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estas pacientes.

La toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS se observó con menor frecuencia en las pacientes tratadas con Herceptin i.v. y paclitaxel que en las que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó ningún evento adverso de grado 3-4 según la clasificación de la OMS.

Cáncer gástrico avanzado:

En el estudio BO18255, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin i.v. en comparación con los del grupo de F + P (3% y 2%, respectivamente).

Eventos adversos de grado ≥ 3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) de la clase de los Trastornos hepatobiliares: La hiperbilirrubinemia fue el único evento adverso notificado, y su incidencia no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin i.v. que en los del grupo de F + P (1% y $<1\%$, respectivamente).

Diarrea:

Cáncer de mama:

El 27% de las pacientes tratadas con Herceptin i.v. en monoterapia contra la enfermedad metastásica presentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, principalmente de intensidad leve o moderada, en las pacientes tratadas con Herceptin más paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de los pacientes tratados con Herceptin presentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Cáncer gástrico avanzado:

En el estudio BO18255, presentaron diarrea de cualquier grado 109 pacientes (37%) del grupo de tratamiento que contenía Herceptin y 80 pacientes (28%) en el grupo de comparación. Usando los criterios de intensidad NCI-CTCAE (versión 3.0), el porcentaje de pacientes que sufrieron diarrea de grado ≥ 3 fue del 4% en el grupo de FP y del 9% en el grupo de FP + H.

Infección:

En los pacientes tratados con Herceptin, se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas de poca importancia clínica o infecciones relacionadas con el catéter.

Cambio del tratamiento con la formulación i.v. de Herceptin por la formulación s.c. de Herceptin y viceversa.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio de Herceptin i.v. por Herceptin s.c., y viceversa, en pacientes con CMP HER2-positivo, con el objetivo principal de evaluar la preferencia de los pacientes por la infusión de Herceptin i.v. o la inyección de Herceptin s.c. En este ensayo, se investigaron 2 cohortes (en una se utilizó Herceptin s.c. en vial y en la otra Herceptin s.c. en IUSU) usando un diseño cruzado de dos grupos; se asignó aleatoriamente a los pacientes a una

de estas dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada 3 semanas: Herceptin i.v. (ciclos 1-4) → Herceptin s.c. (ciclos 5-8), o Herceptin s.c. (ciclos 1-4) → Herceptin i.v. (ciclos 5-8). El 20,3% de los pacientes no habían recibido previamente Herceptin i.v. y el 79,7% habían estado expuestos anteriormente a Herceptin i.v. como parte del tratamiento adyuvante en curso del CMP HER2-positivo. En general, los pacientes toleraron bien el cambio de Herceptin i.v. por Herceptin s.c. y viceversa. Las tasas de eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 y suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos antes del cambio de tratamiento (ciclos 1-4) fueron bajas (<5%) y similares a las tasas posteriores al cambio del tratamiento (ciclos 5-8). No se notificó ningún evento adverso de grado 4 o 5.

Seguridad y tolerabilidad de Herceptin s.c. en pacientes con CMP:

En el estudio MO28048, en el que se investigaron la seguridad y la tolerabilidad de Herceptin s.c. como tratamiento adyuvante en pacientes con CMP HER2-positivo que fueron incluidos en una cohorte de tratamiento con Herceptin s.c. en viales (n = 1.868 pacientes, incluidos 20 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante) o en una cohorte de tratamiento con Herceptin s.c. en IUSU (n = 710 pacientes, incluidos 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante), no se observaron nuevos problemas de seguridad. Los resultados estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. Además, el tratamiento de pacientes con menor peso corporal con una dosis fija de Herceptin s.c. en el tratamiento adyuvante del CMP no se asoció a un riesgo mayor en cuanto a la seguridad, los eventos adversos y los eventos adversos graves, en comparación con los pacientes con peso corporal mayor.

Poscomercialización:

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas después de la comercialización

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia Trombocitopenia autoinmunitaria
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafilactoide
Trastornos oculares	Madarosis
Trastornos cardíacos	Choque cardiogénico Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sibilancias
	Broncoespasmo
	Saturación de oxígeno reducida
	Insuficiencia respiratoria
	Neumopatía intersticial
	Infiltración pulmonar
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
	Dificultad respiratoria
	Fibrosis pulmonar

	Hipoxia
	Edema laríngeo
Trastornos renales y urinarios	Glomerulonefropatía
	Insuficiencia renal
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligohidramnios

Eventos adversos

La tabla 6 muestra los eventos adversos que históricamente se han notificado en pacientes que han recibido Herceptin. No se ha hallado ningún indicio de una relación causal entre Herceptin y estos eventos, por lo que a efectos de notificación reglamentaria no se los considera eventos que deban esperarse.

Tabla 6. Eventos adversos

Clase de órganos y sistemas	Evento adverso
Infecciones e infestaciones	Celulitis
	Erisipela
	Septicemia
	Meningitis
	Bronquitis
	Herpes zoster
	Cistitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucemia
Trastornos del sistema inmunitario	Anafilaxia
	Choque anafiláctico
Trastornos psiquiátricos	Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia
	Paresia
	Alteración cerebrovascular
	Edema cerebral
	Letargo
	Coma
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo
Trastornos cardíacos	Derrame pericárdico
	Bradicardia
	Pericarditis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipo
	Disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales	Gastritis
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	Dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	Disuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Dolor mamario
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Molestia torácica

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Dosificación y grupo etario:

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin i.v. o Herceptin s.c.), tal como se ha prescrito.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación i.v. de Herceptin por la formulación s.c., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas.

Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyra (trastuzumab emtansina).

Herceptin i.v.:

La formulación I.V. de Herceptin no debe usarse para la administración s.c., sino que se administrará en infusión i.v.

No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Pauta semanal:

Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada de Herceptin i.v. es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos.

Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada de Herceptin i.v. es de 2 mg/kg. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Pauta alternativa cada 3 semanas:

Dosis inicial de carga de Herceptin i.v. 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Herceptin subcutánea:

La formulación S.C. de Herceptin no debe usarse para la administración I.V., sino que se administrará exclusivamente mediante inyección s.c.

Duración del tratamiento:

- Las pacientes con CMM deben ser tratadas con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.
- Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, según lo que suceda primero. En el CMP no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 1 año (v. 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia).
- Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir Herceptin i.v. hasta la progresión de la enfermedad.

Dosis omitidas:**Herceptin I.V.:**

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin i.v. durante una semana o menos, entonces se administrará cuanto antes la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento de Herceptin i.v. posteriores se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin i.v. durante más de una semana, se le administrará una nueva dosis de carga de Herceptin i.v. en infusión de

aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg) cuanto antes. Las dosis de mantenimiento de Herceptin i.v. posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Reducción de la dosis:

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir la dosis de quimioterapia o mantener su administración.

Pautas posológicas especiales:

Ancianos:

Los datos indican que la edad no influye en la distribución, el metabolismo y la eliminación de Herceptin. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Herceptin.

Niños y adolescentes:

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin pacientes pediátricos.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión Febrero de 2015 y Información para prescribir versión Febrero de 2015, para el producto de la referencia.

3.1.3.2. LUCTROPIN

Expediente : 60047
 Radicado : 2015113008
 Fecha : 28/08/2015
 Interesado : Closter Pharma S.A.S
 Fabricante : LG Life Sciences LTD

Composición: 1,33 mg de somatropina recombinante.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia sustitutiva en la deficiencia de hormona de crecimiento.

Contraindicaciones: o debe ser utilizado en individuos con fusión epifisiaria o epifisis cerrada. No utilizar si existe evidencia de actividad tumoral. Las lesiones intracraneales deben ser inactivas y la terapia tumoral completa antes de iniciar la terapia. Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa

Precauciones y Advertencias:

Descontinuar su uso si se evidencia crecimiento de tumores. Podría inducir la resistencia a la insulina. Los pacientes deben ser observados por síntomas de intolerancia a la glucosa. Debe tomarse cuidado especial con dosis de glucocorticoides cuando es administrada a pacientes con coexistente deficiencia de ATCH. Hígado: puede ocurrir incremento de got, gpt y alp. Sistema digestivo: puede ocurrir náuseas, vómito y dolor abdominal. Sistema óseo y muscular: puede existir malformación espinal, parálisis periódicas. Otros: sensación de quemazón y dolor en el lugar de la inyección, edema, dolor de cabeza, pérdida de pannículos adiposos, puede ocurrir un incremento de glóbulos blancos, ácidos grasos libres y un incremento en el fosfato sérico. El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en diagnóstico y tratamiento de pacientes deficientes de hormona de crecimiento.

Reacciones adversas: Sensación de quemazón y dolor en el lugar de la inyección, edema, dolor de cabeza, pérdida de pannículos adiposos, puede ocurrir un incremento de glóbulos blancos, ácidos grasos libres y un incremento en el fosfato sérico.

Interacciones: Glucocorticoides

Dosificación y Grupo Etario: Acorde con el criterio médico. Se recomienda una dosis de 0,6 UI (0,2 mg) por kg de peso semanal. (5 a 7 inyecciones subcutáneas)

Vía de Administración: Subcutánea o intramuscular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario
- Inserto radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que se trata de una renovación, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información de

seguridad poscomercialización en el país y actualización de la información de inmunogenicidad.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustarse a las contraindicaciones conceptuadas mediante Acta No. 04 de 2015 numeral 3.14.8.

3.1.3.3. BLES

Expediente : 20097960
Radicado : 2015114173
Fecha : 01/09/2015
Interesado : Avalon Pharmaceutical
Fabricante : BLES Biochemicals Inc

Composición: Cada mL contiene 27 mg de fosfolípidos y 176 - 500µg de surfactante – asociado con las proteínas B y C.

Forma farmacéutica: Suspensión estéril en viales de una sola dosis

Indicaciones: Bles está indicado en el tratamiento de rescate del Síndrome Neonatal de Distrés Respiratorio (NRDS/ Enfermedad de la Membrana Hialina). Debe ser administrado lo más pronto posible en los infantes a los que se les ha confirmado NRDS por medio de rayos X y que requieran de ventilación mecánica, con una proporción confirmada de oxígeno arterial/ alveolar (PaO₂/PAO₂) <0.22.

Contraindicaciones: El uso de Bles está contraindicado en infantes con hemorragia pulmonar activa.

Precauciones y Advertencias:

La administración de BLES debe llevarse a cabo en instalaciones clínicas ampliamente supervisadas con disponibilidad inmediata de neonatólogos y otros médicos con experiencia en intubación, el manejo de ventiladores y cuidado general de los neonatos. BLES puede afectar la oxigenación y el funcionamiento pulmonar rápidamente. En algunos infantes puede presentarse hiperoxia apenas minutos después de la administración.

Episodios transitorios de bradicardia y una disminución en la saturación de oxígeno, pueden ocurrir durante la dosificación.

Reacciones adversas:

Se presentaron eventos adversos muy comunes en $\geq 10\%$ de los infantes que recibieron BLES en un estudio pivotal controlado, en orden de frecuencia descendente fueron: ductus arterioso persistente, disminución en el funcionamiento de las válvulas pulmonares posterior a la dosificación, hemorragia intraventricular en todos los grados, sepsis, retinopatía del prematuro, bradicardia y hemorragia intraventricular severa. Los eventos adversos comunes ocurrieron en $\geq 1\%$ y $< 10\%$ de los infantes que recibieron BLES, en orden descendente de frecuencia fueron, enfisema pulmonar intersticial, leucomalacia periventricular, pneumotórax, hemorragia pulmonar, complicaciones con la intubación endotraqueal, enterocolitis necrosante, acidosis respiratoria, convulsiones, hipotensión, apneas, hidrocefalia y neumonía.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Dosificación y Grupo Etario:

BLES solamente está indicado en infantes pre término con Síndrome de Distrés Respiratorio. La dosis recomendada de BLES es de 5ml/kg de 27 mg de fosfolípidos/ml, que equivale a 135 mg de fosfolípidos/kg. Se pueden administrar hasta 3 dosis subsecuentes de BLES dentro de los primeros 5 días de vida.

Vía de Administración: Instilación intratraqueal.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica-Usos Institucionales

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 24 de Agosto de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto, entre otros) y el método de fabricación para este producto en específico.

3.1.3.4. ENOXALOW

Expediente : 20007984
Radicado : 2015113723

Fecha : 31/08/2015
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Cada Jeringa prellenada contiene:

	Enoxalw 20mg/0,2mL	Enoxalw 40mg/0,4mL	Enoxalw 60mg/0,6mL	Enoxalw 80mg/0,8mg
Enoxaparina sódica	20mg	40mg	60mg	80mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda ya establecida con o sin embolia pulmonar;
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas, asociadas a cirugía ortopédica o a cirugía general
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas en cama debido a enfermedades agudas, incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves y enfermedades reumáticas.
- Prevención de la coagulación del circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis en pacientes renales crónicos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica;
- Endocarditis bacteriana aguda o pacientes portadores de endocarditis y prótesis valvular;
- Alteraciones graves de la hemostasis;
- Lesiones orgánicas que lleven al sangrado;
- Trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de enoxaparina;
- Úlcera gastroduodenal activa;
- Accidente cerebrovascular reciente, con excepción de la existencia de embolización sistémica;
- Asociación con agentes antiplaquetarios (ticlopidina, salicilatos, dipiridamol) y antiinflamatorios no hormonales.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

La enoxaparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular.

Así como ocurre con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangrado con el uso de enoxaparina sódica.

En pacientes con bajo peso (mujeres <45kg y hombres <57kg) el uso de la enoxaparina sódica, sin que la dosis profiláctica haya sido ajustada de acuerdo al peso, puede resultar en mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se aconseja realizar control clínico.

Insuficiencia de los riñones: en pacientes con insuficiencia renal severa, el ajuste de la dosis es recomendado.

Insuficiencia del hígado: debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cuidado en pacientes con insuficiencia del hígado.

Precauciones:

La enoxaparina sódica debe ser usada con cuidado en pacientes con alto riesgo de hemorragia mencionada a continuación: antecedentes de úlcera del estómago o del duodeno; mal funcionamiento del hígado; derrame reciente; presión arterial muy elevada, no controlada y sin tratamiento; pacientes diabéticos con problemas en los ojos; pacientes que hicieron operación reciente de ojos y de los nervios.

Ante la ocurrencia de sangrado, el origen de éste debe ser investigado y el tratamiento adecuado debe ser instituido.

Puede ocurrir trombocitopenia, en general entre el 5° y 21° día después del inicio del tratamiento. Se debe por lo tanto, realizar el recuento plaquetario antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con enoxaparina sódica. Si el valor del recuento plaquetario cae entre 30 y 50%, el tratamiento debe ser suspendido. Así como con otros anticoagulantes, se han relatado casos de hematoma intra-espinal con el uso de enoxaparina sódica junto con anestesia espinal/peridural, que puede resultar en parálisis prolongada o permanente. Esos eventos son raros con el uso de dosis de hasta 40mg/día de enoxaparina sódica. En dosis superiores el riesgo está aumentado, bien como en casos de uso concurrente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, uso de catéter epidural postoperatorio, traumatismos o punciones espinales repetidas.

El uso de Enoxalow® así como de otras enoxaparinas sódicas no fue adecuadamente estudiado para casos de trombotoprolaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Han sido relatados casos aislados de trombosis con prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis mecánicas valvulares que recibieron enoxaparina para trombotoprolaxis. Algunos de estos casos fueron en gestantes en las que la trombosis resultó en óbitos materno y fetal. Gestantes con prótesis mecánicas valvulares cardíacas pueden presentar mayor riesgo para tromboembolismo.

La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extremo cuidado en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por la heparina, con o sin trombosis. El riesgo de

trombocitopenia inducida por heparina puede persistir por varios años. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas in vivo de agregación plaquetaria tienen valor predictivo limitado. La decisión del uso de enoxaparina sódica en dichos casos debe ser tomada por un especialista.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: a ejemplo de lo que puede ocurrir con otros anticoagulantes puede surgir sangrado en la presencia de factores de riesgo asociados como por ejemplo, lesiones orgánicas que pueden llevar al sangrado, procedimientos quirúrgicos, la utilización concomitante de determinados medicamentos (ver “Interacciones Medicamentosas”). Se debe investigar el origen del sangrado y adoptar el tratamiento adecuado. Sangrados intensos vienen siendo descritos, incluso retroperitoneal e intracraneal, algunos de los cuales fatales. También se han relatado hematomas intra-espinales con el uso de la enoxaparina sódica y anestesia espinal/ epidural o punción espinal. Estas reacciones pueden provocar varios grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis por tiempo prolongado o permanente.
- Trombocitopenia: han sido descritos casos de trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de tratamiento, así como casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis. En algunos casos, ocurrió complicación de la trombosis con infarto o isquemia de extremidad.
- Reacciones locales: dolor, hematoma, irritación local después de la administración subcutánea. En raras ocasiones se han relatado casos de aparición de nódulos inflamatorios endurecidos. En general, estos desaparecieron después de algunos días y no obligaron a la suspensión del tratamiento. También fue rara la ocurrencia de necrosis cutánea en el local de aplicación de heparina y de heparina de bajo peso molecular. Esta reacción es, generalmente, precedida por púrpura o placas eritematosas.
- Otras reacciones: a pesar de raras, han sido descritas reacciones alérgicas cutáneas (erupción bullosa) y reacciones anafilactoides. También se han relatado elevaciones asintomáticas y reversibles, afectación de los recuentos plaquetarios y en los niveles de enzimas hepáticas.

Interacciones:

Se recomienda la interrupción del uso de medicamentos que afecten la hemostasis antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que su uso sea estrictamente indicado, tales como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluyendo el cetoalaco;
- Dextrano 40, ticlopidina y clopidogrel;
- Glicocorticoides sistémicos;
- Agentes trombolíticos y anticoagulantes;
- Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.

En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar Enoxalw® (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y de laboratorio apropiado.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

Adultos

1. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y recaídas y en la profilaxis de la tromboembolia pulmonar.

La posología de Enoxalw® (enoxaparina sódica) se determina por la predisposición individual a ocurrir la tromboembolia venosa en situaciones desencadenantes tales como cirugía, inmovilización prolongada y trauma, entre otras. De este modo, se consideran en riesgo moderado los individuos que presenten los siguientes factores de predisposición: edad superior a 40 años, obesidad, várices de los miembros inferiores, neoplasia distal, enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, estrogenoterapia, puerperio, infecciones sistémicas, entre otros. Se consideran en alto riesgo los individuos con antecedentes de tromboembolia venosa previa, neoplasia abdominal o pélvica, cirugía ortopédica mayor de los miembros inferiores, entre otros.

Administración por vía subcutánea

Pacientes quirúrgicos:

- En pacientes que presenten riesgo moderado de tromboembolia (por ejemplo: cirugía abdominal), la profilaxis se obtiene con la dosis recomendada de Enoxalw® (enoxaparina sódica) 20 mg una vez al día por vía subcutánea. En la cirugía general, la primera inyección debe administrarse 2 horas antes de la intervención quirúrgica.
- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia (por ejemplo: cirugía ortopédica), la profilaxis de la tromboembolia se obtiene con sólo una inyección diaria subcutánea de Enoxalw® (enoxaparina sódica) 40 mg (0,4 ml - correspondiente a 4.000 U.I. anti-Xa). La primera inyección debe aplicarse 12 horas antes de la intervención.

La duración del tratamiento depende de la persistencia del riesgo tromboembólico, en general, hasta la deambulación del paciente (como promedio, de 7 a 10 días después de la intervención). Puede ser apropiada una duración de tratamiento más prolongada en algunos pacientes y éste debe continuarse mientras haya riesgo de tromboembolia venosa y hasta la deambulación del paciente.

Se ha comprobado que la administración única diaria de 40 mg de Enoxalw® (enoxaparina sódica) por 3 semanas además de la profilaxis inicial (en general, después del alta hospitalaria) ha sido beneficiosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.

Pacientes clínicos:

La dosis recomendada para pacientes clínicos es de 40 mg de enoxaparina sódica, una vez al día, administrados por vía subcutánea. La duración del tratamiento debe ser de,

por lo menos, 6 días, y debe continuarse hasta la deambulaci3n total del paciente, por un per3odo m3ximo de 14 d3as.

2. Prevenci3n de la coagulaci3n del circuito extracorp3reo durante la hemodi3lisis

Administraci3n por v3a intravenosa:

La dosis recomendada es de 1 mg/Kg de Enoxalow[®] (enoxaparina s3dica) inyectada en la l3nea arterial del circuito, al inicio de la sesi3n de hemodi3lisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesi3n con duraci3n de 4 horas. En el caso de aparici3n de anillos de fibrina o de una sesi3n m3s larga que lo normal debe administrarse una dosis complementaria de 0,5 a 1,0 mg/Kg de Enoxalow[®] (enoxaparina s3dica). En pacientes con alto riesgo hemorr3gico, la dosis debe reducirse a 0,5 mg/Kg cuando el acceso vascular sea doble o a 0,75 mg/Kg cuando el acceso vascular sea simple.

3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda

La posolog3a de Enoxalow[®] (enoxaparina s3dica) recomendada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda es de 1,5 mg/kg, una vez al d3a o 1 mg/kg, dos veces al d3a, administrados por v3a subcut3nea. Para pacientes con tromboembolia complicada, se recomienda la dosis de 1 mg/kg, dos veces al d3a.

La enoxaparina s3dica es prescrita generalmente por un per3odo medio de 10 d3as. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con Enoxalow[®] (enoxaparina s3dica) debe mantenerse hasta el inicio del efecto terap3utico del anticoagulante oral, medido a trav3s del tiempo de protrombina o del INR (de 2 a 3).

Poblaciones Especiales:

Ancianos:

No es necesario realizar un ajuste posol3gico en ancianos, a no ser que haya perjuicio de la funci3n renal.

Ni3os:

A3n no se han establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina s3dica en ni3os.

Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal grave: es necesario realizar un ajuste posol3gico en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposici3n a la enoxaparina s3dica est3 significativamente aumentada en esta poblaci3n.

Para uso terap3utico, se recomiendan los siguientes ajustes posol3gicos:

Dosis Est3ndar	Insuficiencia Renal Grave
1mg/kg, dos veces al d3a	1mg/kg una vez al d3a
1,5 mg/kg una vez al d3a	1mg/kg una vez al d3a

Para uso profiláctico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
40 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día
20 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día

Estos ajustes posológicos no se aplican en la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderada: aunque no se recomienda realizar ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min), es aconsejable llevar a cabo una vigilancia clínica cuidadosa.

Insuficiencia hepática:

Debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cautela en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de Administración: IV/SC

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado 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 7000183-03

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar pruebas del riesgo de inmunogenicidad, generado por la interacción de la heparina de bajo peso molecular con el factor PF4.

3.1.3.5. STREPTONASE 750.000 UI STREPTONASE 1.500.000 UI

Expediente : 19963213/19963211
 Radicado : 2015113736
 Fecha : 31/08/2015
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Cada frasco-ampolla de 750.000 U.I. contiene:
Estreptoquinasa 750.000 UI

Cada frasco ampolla de 1.500.000 U.I. contiene:
Estreptoquinasa 1.500.000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de trombosis venosas, tromboembolismo pulmonar agudo masivo, oclusiones agudas arteriales por embolismo o trombosis.

Contraindicaciones: Hipertensión severa, defectos en la coagulación, diabetes hemorrágica, trauma o cirugía reciente, seis primeros meses de embarazo, infección streptococcica o endocarditis bacteriana sub-aguda, periodo menstrual, retinopatía diabética.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Este medicamento debe ser administrado con orientación y supervisión del médico con experiencia en tratamientos intensivos y solamente debe ser empleado en pacientes hospitalizados. Se debe evaluar el riesgo del tratamiento en los siguientes casos:

- Cualquier estado en que el sangrado representa un riesgo para la persona, o sea de difícil seguimiento como, por ejemplo, sangrados intestinales recientes, operaciones recientes, aborto, parto reciente, sangrado del sistema urinario y genital, sangrado en los ojos;
- Enfermedades pulmonares, diabetes mellitus, embarazo;
- En pacientes con trombosis venosa profunda, tratados por más de 14 días, en pacientes con infarto, tratados por más de 12 horas no se puede esperar respuesta en el tratamiento debido al riesgo del aumento de la resistencia a la estreptoquinasa, el uso del medicamento puede que no sea efectivo si es administrado en un plazo superior a 5 días de la primera administración;
- Puede también ocurrir un efecto reducido en pacientes con infecciones como faringitis, fiebre reumática aguda e inflamación aguda de los riñones.

Principales cuidados para el uso concomitante con otros medicamentos:

En general, Streptonase® no debe ser utilizado en pacientes que estén siendo tratados con los siguientes medicamentos:

- Alopurinol;
- Esteroides anabolizantes;
- Androgénicos;
- Hormonas de tiroides;

- Derivados del ácido propiónico;
- Fenilbutazona, indometacina;
- Tetraciclinas;
- Ácido valpróico;
- Tiouracil y
- Sulfonamidas.

Reacciones adversas:

- Hemorragias: pueden ser precipitadas, principalmente en lesiones locales. Si ocurren estas hemorragias, deben tomarse medidas necesarias para controlar la hemorragia. La interrupción prematura de la terapia no es necesaria en estos casos.

-Fueron reportadas hemorragias internas graves que envuelven lesiones gastrointestinales, hepáticas, genitourinarias, retro-peritoneales, ruptura esplénica y casos aislados de hemorragia intra-craniana con complicaciones (pudiendo presentar resultado fatal). Durante el tratamiento de infarto agudo de miocardio puede ocurrir en casos aislados, hemorragias en el pericardio, incluso ruptura miocárdica. En las complicaciones hemorrágicas serias puede ser administrado un inhibidor de proteínas, por ejemplo la aprotinina, en las dosis: inicial 500.000 U.I.C. por hora, o si es necesario, hasta 1.000.000 U.I.C. acompañada de 50.000 U.I.C. por hora hasta detener la hemorragia.

En seguida, se recomienda una combinación con anti-fibrinolíticos sintéticos.

- Reacciones alérgicas: pueden ocurrir reacciones inmediatas – Reacciones alérgicas-anafilácticas y anafilactóides, respectivamente con eritema, rubor, urticaria, así como dispnea y bronco-espasmo. Exantema generalizado puede ser generalmente tratado con corticosteroides por vía intravenosa, reacciones tardías: En casos aislados, enfermedad del suero, artritis, vasculitis, nefritis y síntomas neuro-alérgicos (polineuropatía, por ejemplo síndrome de Guillain-Barré) fueron relatadas en coincidencia temporal de la administración de estreptoquinasa. En caso de que ocurra una reacción alérgica, la infusión debe ser discontinuada y el tratamiento con corticosteroides, anti-histamínicos y, caso sea necesario, adrenalina debe ser administrada. Después de que los síntomas desaparezcan, el tratamiento con Streptonase® o fibrinolíticos homólogos puede ser continuado. Para el tratamiento de choque anafiláctico, se debe inyectar inmediatamente adrenalina por vía intravenosa lentamente, y adicionalmente altas dosis de corticosteroides por inyección, restaurar el volumen y oxigenar.

- Otras reacciones: se puede observar en el principio del tratamiento queda en la presión arterial, taquicardia o bradicardia, cefaleas o dolor en las espaldas, disturbios gastrointestinales, dolor muscular, escalofríos y aumento de la temperatura, astenia, mal-estar, elevaciones transitorias de las transaminasas séricas, edema pulmonar.

Interacciones:

No se recomienda una dosis de estreptoquinasa en combinación con heparina, debido a que dosis concomitantes de estas drogas pueden causar hemorragias. Drogas que afecten la función plaquetaria, como preparaciones con ácido salicílico, pirazolona o derivados de indol, no deben ser administrados conjuntamente con estreptoquinasa debido al aumento del riesgo de hemorragias.

Dosificación y Grupo Etario:

Infarto agudo de miocardio: 1.500.000 U.I. de estreptoquinasa dentro de una hora, después de la aparición de los síntomas. Se puede asociar al ácido acetilsalicílico 160 mg por día durante un mes.

Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar: empiece el tratamiento lo más rápido posible, pues su eficacia es cuestionable cuando se empieza el tratamiento 14 días después de la aparición de los síntomas.

Trombólisis a largo plazo: empiece con 250.000 U.I.

Trombólisis a corto plazo: 1.500.000 U.I. de estreptoquinasa por hora.

Trombólisis local: Aplicación intra-arterial, con dosis en bolo de 1000 a 2000 U.I. de estreptoquinasa en intervalos de 3 a 5 minutos. No exceda 120.000 U.I.

Vía de Administración: Intravenosa, intracoronaria o intraarterial

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 los productos de la referencia.

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

Así mismo, la Sala considera que, tratándose de una renovación, el interesado debe allegar información de seguridad poscomercialización en el país.

Por último, el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en la composición y el proceso de fabricación del producto.

**3.1.3.6. VAQTA® 25 U VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A (PURIFICADA E INACTIVADA)
VAQTA® 50 U VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A (PURIFICADA E INACTIVADA)**

Expediente : 19990934 / 20019145
Radicado : 2015115224
Fecha : 03/09/2015
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S
Fabricante : Merck Sharp & Dohme Corp

Composición:

Cada dosis de vacuna de 0.5mL contiene aproximadamente 25UI de antígeno absorbido

Forma farmacéutica: Suspensión para inyección intramuscular

Indicaciones: Vaqta® está indicado para la inmunización activa contra el virus de la hepatitis A de Adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y Advertencias:

Las personas que desarrollen síntomas que sugieran hipersensibilidad después de la inyección de Vaqta no deben recibir ninguna inyección posterior de la vacuna. Use con precaución en individuos sensibles al látex, ya que el tapón del vial contiene caucho de látex natural seco que puede causar reacciones alérgicas. Si Vaqta se utiliza en individuos con tumores malignos o en personas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor o que estén, de alguna forma, inmunocomprometidas, puede no obtenerse la respuesta inmunológica esperada. Vaqta no tiene capacidad para prevenir la hepatitis causada por agentes infecciosos diferentes al virus de la hepatitis A. Debido al largo período de incubación de la hepatitis A (aproximadamente 20-50 días), es posible la presencia de una infección por hepatitis A no reconocida en el momento de administrar la vacuna. En esos individuos, la vacuna puede no prevenir la hepatitis A. Como con cualquier otra vacuna, debe disponerse de los medios para el tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina, para su uso inmediato en el caso de que se produzca una reacción anafilactoide o anafiláctica. Se puede administrar Vaqta por vía subcutánea si se lo considera clínicamente adecuado (por ejemplo, personas con desórdenes sanguíneos que presenten riesgo de hemorragia), aunque la cinética de la seroconversión es más lenta para la primera dosis subcutánea de Vaqta en comparación con los datos históricos de la administración intramuscular. Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con Vaqta puede no resultar en una respuesta protectora en todos los vacunados susceptibles. Una infección aguda o una enfermedad febril pueden dar lugar a un aplazamiento en la utilización de Vaqta, excepto cuando, según la opinión del médico, la no aplicación de la vacuna conlleva un riesgo mayor.

Reacciones adversas:

Niños – Entre los 12 Meses a 23 meses de edad; En cinco estudios clínicos combinados que incluyeron (Protocolos 043, 057, 066, 067 y 068) 4374 niños entre 12 a 23 meses de edad recibieron una o dos dosis de aproximadamente 25 U de Vaqta®. Fuera de los 4374 niños que recibieron Vaqta®, 3885 (el 88.8%) niños recibieron dos dosis de Vaqta®, con 1250 (el 32.2%) de estos niños recibiendo Vaqta® concomitantemente con otras vacunas. Los niños fueron monitoreados por reacciones adversas en el sitio de inyección y altas temperaturas durante un período de 5 días después de la vacunación y eventos adversos sistémicos durante un período de 14 días siguientes a la vacunación. La reacción adversa en el sitio de inyección más frecuentemente reportada después de cualquier dosis de Vaqta® fue dolor/sensibilidad/inflamación en el sitio de inyección. Los datos a partir de tres de los cinco protocolos (066, 067 y 068) fueron combinados ya que estos tres estudios específicamente indujeron resultados sobre eritema, dolor/sensibilidad/inflamación e hinchazón del sitio de inyección diariamente del Día 1 al Día 5 posteriores a la vacunación, mientras que los protocolos 043 y 057, no. Los eventos adversos sistémicos más comunes entre los receptores de Vaqta® sola o Vaqta® administrada concomitantemente con otras vacunas, fueron: Pirexia (fiebre >37°C o estado febril) e irritabilidad. Las tasas de todos los otros eventos adversos sistémicos fueron comparables entre receptores de Vaqta® sola y receptores de Vaqta® administrada concomitantemente con otras vacunas. Los datos de los cinco protocolos fueron combinados como métodos similares para recolección de los eventos adversos sistémicos. Los eventos adversos que fueron observados entre los receptores de Vaqta® sola o receptores de Vaqta® administrada concomitantemente con vacunas contra sarampión, parotiditis, rubéola, varicela conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular y haemophilus influenza B a una frecuencia de al menos 1% e independientemente de su causalidad, fueron listados en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal.

Interacciones:

Vaqta puede ser administrada concomitantemente con las vacunas contra la fiebre amarilla, fiebre tifoidea, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular y haemophilus influenza B. Los datos sobre el uso concomitante con otras vacunas son limitados. Deben utilizarse sitios de inyección y jeringas separadas para la administración concomitante de vacunas inyectables. El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, que asesora al Ministerio de Salud Pública de los Estados Unidos en políticas de vacunación), ha establecido que los datos limitados de estudios conducidos en adultos indican que la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis A con las vacunas contra la difteria, poliovirus (oral e inactivada), tétanos, contra la fiebre tifoidea por vía oral, cólera, encefalitis

japonesa, rabia o fiebre amarilla, no disminuye la respuesta inmunológica a ninguna de las vacunas ni incrementa la frecuencia de los eventos adversos. Los estudios indican que la vacuna contra la hepatitis B puede administrarse con Vaqta, sin afectar la inmunogenicidad ni incrementar la frecuencia de eventos adversos. Uso con inmunoglobulina En individuos que requieren ya sea profilaxis post-exposición como protección combinada inmediata y a más largo plazo (ej. viajeros que deben viajar repentinamente a zonas endémicas), Vaqta puede ser administrada concomitantemente con IG utilizando sitios y jeringas separados.

Dosificación y Grupo Etario:

Vaqta® es para uso de vía intramuscular. Para adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad el músculo deltoides es el sitio preferido para la inyección intramuscular. Para niños entre 12 y 23 meses de edad el área antero lateral del muslo es el sitio preferido para la inyección intramuscular. Ya que la inyección intramuscular resulta en una mejor respuesta inmunológica, Vaqta® puede ser administrada por vía subcutánea cuando sea clínicamente apropiado. El esquema de vacunación consiste en una dosis primaria y una dosis de refuerzo administrada según los siguientes lineamientos:

Niños/Adolescentes – 12 Meses a 17 Años de Edad: Los individuos de 12 meses a 17 años de edad deben recibir una dosis única de 0.5 ml de vacuna (aproximadamente 25 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 0.5 ml (aproximadamente 25 U) 6 a 18 meses después.

Adultos:

Los adultos de 18 años de edad y mayores deben recibir una dosis única de 1 ml de vacuna (aproximadamente 50 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 1 ml (aproximadamente 50 U) 6 a 18 meses después.

Adultos con Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV, por sus siglas en inglés) Los adultos infectados con HIV deben recibir una dosis única de 1 ml de vacuna (aproximadamente 50 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 1 ml (aproximadamente 50 U) 6 meses después.

Intercambio de la Dosis de Refuerzo

Puede administrarse una dosis de refuerzo de Vaqta® entre los 6 a 12 meses siguientes de la dosis inicial de otras vacunas inactivadas contra la hepatitis A.

Vía de Administración: Intramuscular

Condición de Venta: Con fórmula médica. Uso exclusivo de médico especialista

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 04 2014
-Información para prescribir versión 04 2014

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

Indicaciones: Vaqta® está indicado para la inmunización activa contra el virus de la hepatitis A de Adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y Advertencias:

Las personas que desarrollen síntomas que sugieran hipersensibilidad después de la inyección de Vaqta no deben recibir ninguna inyección posterior de la vacuna. Use con precaución en individuos sensibles al látex, ya que el tapón del vial contiene caucho de látex natural seco que puede causar reacciones alérgicas. Si Vaqta se utiliza en individuos con tumores malignos o en personas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor o que estén, de alguna forma, inmunocomprometidas, puede no obtenerse la respuesta inmunológica esperada. Vaqta no tiene capacidad para prevenir la hepatitis causada por agentes infecciosos diferentes al virus de la hepatitis A. Debido al largo período de incubación de la hepatitis A (aproximadamente 20-50 días), es posible la presencia de una infección por hepatitis A no reconocida en el momento de administrar la vacuna. En esos individuos, la vacuna puede no prevenir la hepatitis A. Como con cualquier otra vacuna, debe disponerse de los medios para el tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina, para su uso inmediato en el caso de que se produzca una reacción anafilactoide o anafiláctica. Se puede administrar Vaqta por vía subcutánea si se lo considera clínicamente adecuado (por ejemplo, personas con desórdenes sanguíneos que presenten riesgo de hemorragia), aunque la cinética de la seroconversión es más lenta para la primera dosis subcutánea de Vaqta en comparación con los datos históricos de la administración intramuscular. Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con Vaqta puede no resultar en una respuesta protectora en todos los vacunados susceptibles. Una infección aguda o una enfermedad febril pueden dar lugar a un aplazamiento en la utilización de Vaqta, excepto cuando, según la opinión del médico, la no aplicación de la vacuna conlleva un riesgo mayor.

Reacciones adversas:

Niños – Entre los 12 Meses a 23 meses de edad; En cinco estudios clínicos combinados que incluyeron (Protocolos 043, 057, 066, 067 y 068) 4374 niños entre 12 a 23 meses de edad recibieron una o dos dosis de aproximadamente 25 U de Vaqta®. Fuera de los 4374 niños que recibieron Vaqta®, 3885 (el 88.8%) niños recibieron dos dosis de Vaqta®, con 1250 (el 32.2%) de estos niños recibiendo Vaqta® concomitantemente con otras vacunas. Los niños fueron monitoreados por reacciones adversas en el sitio de inyección y altas temperaturas durante un período de 5 días después de la vacunación y eventos adversos sistémicos durante un período de 14 días siguientes a la vacunación. La reacción adversa en el sitio de inyección más frecuentemente reportada después de cualquier dosis de Vaqta® fue dolor/sensibilidad/inflamación en el sitio de inyección. Los datos a partir de tres de los cinco protocolos (066, 067 y 068) fueron combinados ya que estos tres estudios específicamente indujeron resultados sobre eritema, dolor/sensibilidad/inflamación e hinchazón del sitio de inyección diariamente del Día 1 al Día 5 posteriores a la vacunación, mientras que los protocolos 043 y 057, no. Los eventos adversos sistémicos más comunes entre los receptores de Vaqta® sola o Vaqta® administrada concomitantemente con otras vacunas, fueron: Pirexia (fiebre >37°C o estado febril) e irritabilidad. Las tasas de todos los otros eventos adversos sistémicos fueron comparables entre receptores de Vaqta® sola y receptores de Vaqta® administrada concomitantemente con otras vacunas. Los datos de los cinco protocolos fueron combinados como métodos similares para recolección de los eventos adversos sistémicos. Los eventos adversos que fueron observados entre los receptores de Vaqta® sola o receptores de Vaqta® administrada concomitantemente con vacunas contra sarampión, parotiditis, rubéola, varicela conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular y haemophilus influenza B a una frecuencia de al menos 1% e independientemente de su causalidad, fueron listados en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal.

Interacciones:

Vaqta puede ser administrada concomitantemente con las vacunas contra la fiebre amarilla, fiebre tifoidea, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular y haemophilus influenza B. Los datos sobre el uso concomitante con otras vacunas son limitados. Deben utilizarse sitios de inyección y jeringas separadas para la administración concomitante de vacunas inyectables. El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, que asesora al Ministerio de Salud Pública de los Estados Unidos en políticas de vacunación), ha establecido que los datos limitados de estudios conducidos en adultos indican

que la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis A con las vacunas contra la difteria, poliovirus (oral e inactivada), tétanos, contra la fiebre tifoidea por vía oral, cólera, encefalitis japonesa, rabia o fiebre amarilla, no disminuye la respuesta inmunológica a ninguna de las vacunas ni incrementa la frecuencia de los eventos adversos. Los estudios indican que la vacuna contra la hepatitis B puede administrarse con Vaqta, sin afectar la inmunogenicidad ni incrementar la frecuencia de eventos adversos. Uso con inmunoglobulina En individuos que requieren ya sea profilaxis post-exposición como protección combinada inmediata y a más largo plazo (ej. viajeros que deben viajar repentinamente a zonas endémicas), Vaqta puede ser administrada concomitantemente con IG utilizando sitios y jeringas separados.

Dosificación y Grupo Etario:

Vaqta® es para uso de vía intramuscular. Para adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad el músculo deltoides es el sitio preferido para la inyección intramuscular. Para niños entre 12 y 23 meses de edad el área antero lateral del muslo es el sitio preferido para la inyección intramuscular. Ya que la inyección intramuscular resulta en una mejor respuesta inmunológica, Vaqta® puede ser administrada por vía subcutánea cuando sea clínicamente apropiado. El esquema de vacunación consiste en una dosis primaria y una dosis de refuerzo administrada según los siguientes lineamientos:

Niños/Adolescentes – 12 Meses a 17 Años de Edad: Los individuos de 12 meses a 17 años de edad deben recibir una dosis única de 0.5 ml de vacuna (aproximadamente 25 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 0.5 ml (aproximadamente 25 U) 6 a 18 meses después.

Adultos:

Los adultos de 18 años de edad y mayores deben recibir una dosis única de 1 ml de vacuna (aproximadamente 50 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 1 ml (aproximadamente 50 U) 6 a 18 meses después.

Adultos con Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV, por sus siglas en inglés) Los adultos infectados con HIV deben recibir una dosis única de 1 ml de vacuna (aproximadamente 50 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 1 ml (aproximadamente 50 U) 6 meses después.

Intercambio de la Dosis de Refuerzo

Puede administrarse una dosis de refuerzo de Vaqta® entre los 6 a 12 meses siguientes de la dosis inicial de otras vacunas inactivadas contra la hepatitis A.

Vía de Administración: Intramuscular

Condición de Venta: Con fórmula médica.

3.1.3.7. ALPHANINE

Expediente : 20090660
Radicado : 2015033433/2015116453
Fecha : 04/09/2015
Interesado : Grifols Colombia S.A.
Fabricante : Grifols Biologicals Inc.

Composición: Cada 10 mL contiene 500 U.I. y 1000 U.I. de factor IX

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable con disolvente.

Indicaciones: AlphaNine, está indicado para el control y prevención del sangrado en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita de Factor IX).

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

Precauciones y Advertencias:

Quando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humanos, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones y el análisis de cada donación y de las mezclas de plasma para detectar posibles virus o infecciones. Los fabricantes de estos medicamentos incluyen además una serie de etapas en los procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, pero pueden tener un valor limitado para virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para personas cuyo sistema inmunológico está deprimido o que padecen algún tipo de anemia (p.e. enfermedad de células falciformes o anemia hemofílica).

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra hepatitis A y B si recibe regularmente productos de factor IX derivados de plasma humano.

Esta altamente recomendado que cada vez que se le administre una dosis de AlphaNine se deja constancia del nombre y el número de lote del medicamento para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, AlphaNine puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En raras ocasiones, usted puede notar alguno de estos efectos adversos después de la administración de AlphaNine. Contacte inmediatamente con su doctor en caso de notar:

- Prurito, reacciones locales en el lugar de la inyección (p.e. sensación de quemazón y enrojecimiento transitorio).
- Reacciones alérgicas (p.e. opresión torácica/sensación feneal de malestar, mareo, náusea y ligera bajada de la presión arterial que puede hacer que usted se maree estando de pie).
- Fiebre.
- Latidos cardíacos más rápidos (taquicardia)

Ocasionalmente puede producirse un shock anafiláctico. Si usted nota cualquiera de los síntomas siguientes durante la inyección/perfusión, interrumpa la inyección/perfusión y contacte inmediatamente con su doctor:

- Opresión torácica/sensación general de malestar
- Mareo
- Hipotensión leve (ligera disminución de la presión arterial con sensación de mareo estando de pie)
- Náusea

No puede excluirse totalmente la posibilidad de reacciones alérgicas a los componentes del producto. En algunos casos estas reacciones han progresado hasta una anafilaxia grave, y se han producido aproximadamente al mismo tiempo que se desarrollaban inhibidores al factor IX. La formación de anticuerpos neutralizantes del factor IX (inhibidores) es una compilación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia B. los resultados de los estudios indican que los usuarios de factor IX por primer vez son los más afectados. Usted deberá ser cuidadosamente monitorizado para observar si se desarrollan estos inhibidores.

Se ha informado de síndrome nefrótico después de intentar inducir inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores al factor IX e historial de reacciones alérgicas.

Existe un riesgo de formación de coágulos sanguíneos, particularmente si usted presenta factores clínicos de riesgo conocidos

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente, cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

Actualmente no se conocen interacciones de AlphaNine con otros medicamentos.

AlphaNine no debe mezclarse con otros medicamentos que se administren por inyección.

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Vía de administración: Intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015008511 generado por concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.3.13., en el sentido de allegar la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, sistema de producción, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto) para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.3.13., 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 10 mL contiene 500 U.I. y 1000 U.I. de factor IX

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable con disolvente.

Indicaciones: AlphaNine, está indicado para el control y prevención del sangrado en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita de Factor IX).

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

Precauciones y Advertencias:

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humanos, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones y el análisis de cada donación y de las mezclas de plasma para detectar posibles virus o infecciones. Los fabricantes de estos medicamentos incluyen además una serie de etapas en los procesos de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, pero pueden tener un valor limitado para virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para personas cuyo sistema inmunológico está deprimido o que padecen algún tipo de anemia (p.e. enfermedad de células falciformes o anemia hemofílica).

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra hepatitis A y B si recibe regularmente productos de factor IX derivados de plasma humano.

Esta altamente recomendado que cada vez que se le administre una dosis de AlphaNine se deje constancia del nombre y el número de lote del medicamento para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, AlphaNine puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En raras ocasiones, usted puede notar alguno de estos efectos adversos después de la administración de AlphaNine. Contacte inmediatamente con su doctor en caso de notar:

- Prurito, reacciones locales en el lugar de la inyección (p.e. sensación de quemazón y enrojecimiento transitorio).
- Reacciones alérgicas (p.e. opresión torácica/sensación frenal de malestar, mareo, náusea y ligera bajada de la presión arterial que puede hacer que usted se maree estando de pie).
- Fiebre.
- Latidos cardíacos más rápidos (taquicardia)

Ocasionalmente puede producirse un shock anafiláctico. Si usted nota cualquiera de los síntomas siguientes durante la inyección/perfusión, interrumpa la inyección/perfusión y contacte inmediatamente con su doctor:

- Opresión torácica/sensación general de malestar
- Mareo
- Hipotensión leve (ligera disminución de la presión arterial con sensación de mareo estando de pie)
- Náusea

No puede excluirse totalmente la posibilidad de reacciones alérgicas a los componentes del producto. En algunos casos estas reacciones han progresado hasta una anafilaxia grave, y se han producido aproximadamente al mismo tiempo que se desarrollaban inhibidores al factor IX. La formación de anticuerpos neutralizantes del factor IX (inhibidores) es una compilación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia B. Los resultados de los estudios indican que los usuarios de factor IX por primer vez son los más afectados. Usted deberá ser cuidadosamente monitorizado para observar si se desarrollan estos inhibidores.

Se ha informado de síndrome nefrótico después de intentar inducir inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores al factor IX e historial de reacciones alérgicas.

Existe un riesgo de formación de coágulos sanguíneos, particularmente si usted presenta factores clínicos de riesgo conocidos

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente, cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

Actualmente no se conocen interacciones de AlphaNine con otros medicamentos.

AlphaNine no debe mezclarse con otros medicamentos que se administren por inyección.

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Vía de administración: Intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2015033433 para el producto de la referencia.

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

**3.1.3.8. NOVOSEVEN® RT 1 mg
NOVOSEVEN® RT 2 mg
NOVOSEVEN® RT 5 mg**

Expediente : 20021985
Radicado : 2015117191 / 2015119377
Fecha : 07/09/2015
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S
Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición:

Factor VIIa recombinante de coagulación (rFVIIa) eptacog alfa (activado) 1 mg/vial (equivalente a 50 KUI/vial), 1 mg/ml después de la reconstitución
Factor VIIa recombinante de coagulación (rFVIIa) eptacog alfa (activado) 2 mg/vial (equivalente a 100 KUI/vial), 1 mg/ml después de la reconstitución
Factor VIIa recombinante de coagulación (rFVIIa) eptacog alfa (activado) 5 mg/vial (equivalente a 250 KUI/vial), 1 mg/ml después de la reconstitución

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones:

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 BU
- en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX
- en pacientes con hemofilia adquirida
- en pacientes con deficiencia congénita de FVII
- en pacientes con trombastenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb - IIIa y/o HLA, y con refractariedad previa o actual a transfusiones de plaquetas.

Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa, los excipientes, o a las proteínas de murinos, hámster o bovinos.

Precauciones y Advertencias:

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede ser expresado más extensamente de lo considerado como normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollo de eventos trombóticos o de inducción de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociados con el tratamiento con NovoSeven® RT.

Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento, septicemia o CID. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe tener precaución cuando se administre NovoSeven® RT a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes sometidos a cirugías mayores, neonatos, o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, se deberá sopesar el beneficio potencial del tratamiento con NovoSeven® RT contra el riesgo de estas complicaciones.

Debido a que el factor de coagulación VIIa puede contener cantidades de trazas de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales de cultivo (proteínas séricas de hámster y bovino), existe la remota posibilidad de que pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En tales casos, se debe considerar el tratamiento I.V. con antihistamínicos.

Si se presentan reacciones alérgicas o del tipo anafiláctico, se debe suspender de inmediato su administración. En caso de shock anafiláctico, se deberá implementar tratamiento médico estándar para el shock. Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad. Se debe advertir al paciente para que suspenda el uso del producto de inmediato y se comunique con su médico en caso de que se presenten tales síntomas.

En caso de hemorragias graves, el producto deberá ser administrado en hospitales, de preferencia especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o IX, o de no ser posible, en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia.

Si la hemorragia no puede ser controlada, el cuidado hospitalario es obligatorio. Los pacientes/ cuidadores deben informar al médico/supervisor del hospital, cuanto antes sobre cualquier uso de NovoSeven® RT.

En los pacientes con deficiencia de factor VII se debe monitorear el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII antes y después de la administración de NovoSeven® RT. Cuando la actividad del factor VIIa no alcance el nivel esperado, o si la hemorragia no puede ser controlada después del tratamiento a las dosis recomendadas, se debe sospechar la formación de anticuerpos y se deberá efectuar el análisis de anticuerpos. Se han reportado trombosis en pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT durante la cirugía, pero se desconoce el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con NovoSeven® RT.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 dosis):

Coagulación intravascular diseminada y hallazgos de laboratorio correspondientes incluyendo niveles elevados de dímero-D y niveles disminuidos de AT, Coagulopatía, Cefalea, Eventos de tromboembólicos arteriales: (infarto del miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión de la arteria cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis de la arteria renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal), angina de pecho, Náusea, reacción en el sitio de inyección incluyendo dolor en el sitio de inyección

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 dosis):

Eventos tromboembólicos venosos: (trombosis venosa profunda, trombosis en el lugar de inyección, embolia pulmonar, eventos tromboembólicos en el hígado incluyendo

trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal), sarpullido (incluyendo dermatitis alérgica y sarpullido eritematoso), prurito y urticaria, disminución de la respuesta terapéutica, pirexia.

Pacientes con hemofilia adquirida:

Estudios clínicos realizados en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, demostraron que ciertas reacciones adversas al medicamento se reportaron con una mayor frecuencia (1% con base en los episodios de tratamiento): Eventos tromboembólicos arteriales (oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolia pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho náusea, pirexia, sarpullido eritematoso e investigación del aumento en los niveles de los productos de degradación de la fibrina.

Formación de anticuerpos inhibidores:

No se han presentado reportes confirmados de anticuerpos contra NovoSeven® RT o FVII en la experiencia post-marketing y clínica en pacientes con hemofilia A o B. Se ha reportado desarrollo de anticuerpos inhibidores a NovoSeven® RT en un registro observacional post-marketing de pacientes con deficiencia congénita de FVII.

En estudios clínicos de pacientes con deficiencia de factor VII, la formación de anticuerpos contra NovoSeven® RT y FVII es la única reacción adversa reportada al medicamento (frecuencia: común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). En algunos casos, los anticuerpos mostraron un efecto inhibitorio in vitro. Se presentaron factores de riesgo que pueden haber contribuido con el desarrollo de anticuerpos, incluyendo tratamiento previo con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación severa del gen FVII y sobredosis de NovoSeven®. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT deben ser monitoreados para anticuerpos de factor VII.

Eventos tromboembólicos:

Cuando se administra NovoSeven® RT a pacientes fuera de las indicaciones aprobadas, los eventos tromboembólicos arteriales son frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Se ha demostrado un mayor riesgo de eventos adversos tromboembólicos (vea la tabla; trastornos vasculares) (5.3% en pacientes tratados con NovoSeven® RT versus 2.8% en los pacientes tratados con placebo) en un metaanálisis de los datos combinados de estudios controlados con placebo realizados fuera de las indicaciones aprobadas actualmente en varios ambientes clínicos, cada uno de estos con diferentes características de los pacientes y por lo tanto con diferentes perfiles de riesgo subyacente.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de NovoSeven® RT fuera de las indicaciones aprobadas y por lo tanto no se recomienda NovoSeven® RT.

Interacciones:

Se desconoce el riesgo de una interacción potencial entre NovoSeven® RT y concentrados del factor de coagulación. Se debe evitar el uso concomitante de concentrados del complejo de protrombina, activados o no.

Se ha reportado que los anti-fibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada con la cirugía en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía en regiones con alta actividad fibrinolítica, tales como la cavidad oral. La experiencia con la administración concomitante de anti-fibrinolíticos y tratamiento con NovoSeven® RT es, sin embargo, limitada.

Con base en un estudio no clínico no se recomienda el uso combinado de rFVIIa y rFXIII. No existen datos clínicos disponibles sobre interacción entre rFVIIa y rFXIII

Dosificación y Grupo Etario:

Se debe iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de hemofilia y/o trastornos hemorrágicos.

Posología:

Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una elevada respuesta anamnésica.

Dosis:

NovoSeven® RT debe administrarse tan pronto como sea posible después del inicio de un episodio hemorrágico. Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal administrada como inyección en bolo intravenoso.

Después de la dosis inicial de NovoSeven®, pueden repetirse inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la severidad de la hemorragia, los procedimientos invasivos o la cirugía que se realice.

Dosis en niños:

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque los niños tienen una eliminación más rápida que los adultos. Por lo tanto, puede ser necesario utilizar dosis mayores de rFVIIa en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones en plasma similares a la de los pacientes adultos.

Intervalo de la dosis:

Inicialmente de 2-3 horas hasta lograr la hemostasia.

Si se requiere continuar con la terapia, el intervalo de dosis puede ser aumentado gradualmente una vez que se ha alcanzado una hemostasia efectiva a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos de leves a moderados (incluyendo terapia en casa):

La intervención temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias leves a moderadas. Se pueden recomendar dos regímenes de dosificación.

1) Una a tres inyecciones de 90 µg por kg de peso corporal administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere tratamiento adicional se puede administrar una dosis adicional de 90 µg por kg de peso corporal.

2) Una sola inyección de 270 µg por kg de peso corporal.

La duración de la terapia en casa no debe exceder de 24 horas.

No existe experiencia clínica con la administración de una dosis única de 270 µg por kg de peso corporal en pacientes geriátricos.

Episodios hemorrágicos graves:

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal, que puede ser administrada camino al hospital en donde el paciente es tratado usualmente. La siguiente dosis varía dependiendo del tipo y gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis será inicialmente cada dos horas hasta que se observe una mejoría clínica. Si está indicado continuar con la terapia, el intervalo entre las dosis puede ser aumentado a tres horas durante 1-2 días. De ahí en adelante, el intervalo entre las dosis puede ser aumentado sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas, durante tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento. Un episodio hemorrágico grave puede ser tratado durante 2-3 semanas pero puede extenderse más allá si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo/cirugía:

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe ser repetida después de dos horas y luego a intervalos de 2-3 horas, durante las primeras 24-48 horas dependiendo de la intervención realizada y del estado clínico del paciente. En cirugía mayor, la dosis debe continuarse a intervalos de 2-4 horas durante 6-7 días. El intervalo entre las dosis puede entonces aumentarse a 6-8 horas durante otras dos semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados hasta durante 2-3 semanas, hasta que se haya producido la cicatrización.

Hemofilia adquirida:

Dosis e intervalo de la dosis (incluyendo terapia en casa):

NovoSeven® RT debe ser administrado tan pronto como sea posible después de haberse iniciado el episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada por inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal. Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se puede administrar inyecciones adicionales, en caso de ser necesarias. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la gravedad de la hemorragia, los procedimientos invasivos o la cirugía que se realiza.

El intervalo de dosificación inicial debe ser de 2-3 horas. Una vez que se ha conseguido la hemostasia, el intervalo entre las dosis puede ser aumentado gradualmente a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, durante tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Deficiencia de Factor VII:

Dosis, rango de dosificación e intervalo de la dosis:

El rango de dosificación recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 15-30 µg por kg de peso corporal, cada 4-6 horas hasta conseguir la hemostasia. Se debe adaptar la dosis y la frecuencia de las inyecciones a cada individuo.

Trombastenia de Glanzmann:

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosis:

La dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 90 µg (rango 80-120 µg) por kg de peso corporal a intervalos de dos horas (1.5-2.5 horas). Se debe administrar al menos tres dosis para garantizar una hemostasia efectiva. La vía de administración recomendada es en bolo intravenoso ya que se puede presentar baja eficacia asociada con la infusión continua.

Para aquellos pacientes no refractarios a las plaquetas, las plaquetas son el tratamiento de primera línea para la trombastenia de Glanzmann.

Vía de Administración: IV-Intravenosa

Condición de Venta: Con fórmula médica. Uso por especialista

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

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro

-Inserto:

Presentación Vial-Vial: Inserto profesional- SN 8-9022-56-001-3 basado en STF Q1 2013 2013

Presentación Vial-Jeringa Pre-llenada Inserto profesional SN 8-9049-56-001-1 Basado en STF Q1 2014.

-Información para prescribir versión 01 basada en STF Q1 2014

Adicionalmente mediante 2015119377 el interesado presenta alcance en el sentido de allegar Sinopsis de los estudios individuales realizados hasta el año 2008 con 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:

Indicaciones:

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 BU
- en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX
- en pacientes con hemofilia adquirida
- en pacientes con deficiencia congénita de FVII
- en pacientes con trombastenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb - IIIa y/o HLA, y con refractariedad previa o actual a transfusiones de plaquetas.

Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa, los excipientes, o a las proteínas de murinos, hámster o bovinos.

Precauciones y Advertencias:

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede ser expresado más extensamente de lo considerado como normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollo de eventos trombóticos o de inducción de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociados con el tratamiento con NovoSeven® RT.

Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento, septicemia o CID. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe tener precaución cuando se administre NovoSeven® RT a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes sometidos a cirugías mayores, neonatos, o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, se deberá sopesar el beneficio potencial del tratamiento con NovoSeven® RT contra el riesgo de estas complicaciones.

Debido a que el factor de coagulación VIIa puede contener cantidades de trazas de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales de cultivo (proteínas séricas de hámster y bovino), existe la remota posibilidad de que pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En tales casos, se debe considerar el tratamiento I.V. con antihistamínicos.

Si se presentan reacciones alérgicas o del tipo anafiláctico, se debe suspender de inmediato su administración. En caso de shock anafiláctico, se deberá implementar tratamiento médico estándar para el shock. Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad. Se debe advertir al paciente para que suspenda el uso del producto de inmediato y se comunique con su médico en caso de que se presenten tales síntomas.

En caso de hemorragias graves, el producto deberá ser administrado en hospitales, de preferencia especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o IX, o de no ser posible, en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia. Si la hemorragia no puede ser controlada, el cuidado hospitalario es obligatorio. Los pacientes/ cuidadores deben informar al médico/supervisor del hospital, cuanto antes sobre cualquier uso de NovoSeven® RT.

En los pacientes con deficiencia de factor VII se debe monitorear el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII antes y después de la administración de NovoSeven® RT. Cuando la actividad del factor VIIa no alcance el nivel esperado, o si la hemorragia no puede ser controlada después del tratamiento a las dosis recomendadas, se debe sospechar la formación de anticuerpos y se deberá efectuar el análisis de anticuerpos. Se han reportado trombosis en pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT durante la cirugía, pero se desconoce el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con NovoSeven® RT.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 dosis):

Coagulación intravascular diseminada y hallazgos de laboratorio correspondientes incluyendo niveles elevados de dímero-D y niveles disminuidos de AT, Coagulopatía, Cefalea, Eventos de tromboembólicos arteriales: (infarto del miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión de la arteria cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis de la arteria renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal), angina de pecho, Náusea, reacción en el sitio de inyección incluyendo dolor en el sitio de inyección

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 dosis):

Eventos tromboembólicos venosos: (trombosis venosa profunda, trombosis en el lugar de inyección, embolia pulmonar, eventos tromboembólicos en el hígado incluyendo trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal), sarpullido (incluyendo dermatitis alérgica y sarpullido eritematoso), prurito y urticaria, disminución de la respuesta terapéutica, pirexia.

Pacientes con hemofilia adquirida:

Estudios clínicos realizados en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, demostraron que ciertas reacciones adversas al medicamento se reportaron con una mayor frecuencia (1% con base en los episodios de tratamiento): Eventos tromboembólicos arteriales (oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolia pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho náusea, pirexia, sarpullido eritematoso e investigación del aumento en los niveles de los productos de degradación de la fibrina.

Formación de anticuerpos inhibidores:

No se han presentado reportes confirmados de anticuerpos contra NovoSeven® RT o FVII en la experiencia post-marketing y clínica en pacientes con hemofilia A o B. Se ha reportado desarrollo de anticuerpos inhibidores a NovoSeven® RT en un registro observacional post-marketing de pacientes con deficiencia congénita de FVII.

En estudios clínicos de pacientes con deficiencia de factor VII, la formación de anticuerpos contra NovoSeven® RT y FVII es la única reacción adversa reportada al medicamento (frecuencia: común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). En algunos casos, los anticuerpos mostraron un efecto inhibitorio in vitro. Se presentaron factores de riesgo que pueden haber contribuido con el desarrollo de anticuerpos, incluyendo tratamiento previo con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación severa del gen FVII y sobredosis de NovoSeven®. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT deben ser monitoreados para anticuerpos de factor VII.

Eventos tromboembólicos:

Cuando se administra NovoSeven® RT a pacientes fuera de las indicaciones aprobadas, los eventos tromboembólicos arteriales son frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Se ha demostrado un mayor riesgo de eventos adversos tromboembólicos (vea la tabla; trastornos vasculares) (5.3% en pacientes tratados con NovoSeven® RT versus 2.8% en los pacientes tratados con placebo) en un metaanálisis de los datos combinados de estudios controlados con placebo realizados fuera de las indicaciones aprobadas actualmente en varios ambientes clínicos, cada uno de estos con diferentes características de los pacientes y por lo tanto con diferentes perfiles de riesgo subyacente.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de NovoSeven® RT fuera de las indicaciones aprobadas y por lo tanto no se recomienda NovoSeven® RT.

Interacciones:

Se desconoce el riesgo de una interacción potencial entre NovoSeven® RT y concentrados del factor de coagulación. Se debe evitar el uso concomitante de concentrados del complejo de protrombina, activados o no.

Se ha reportado que los anti-fibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada con la cirugía en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía en regiones con alta actividad fibrinolítica, tales como la cavidad oral. La experiencia con la administración concomitante de anti-fibrinolíticos y tratamiento con NovoSeven® RT es, sin embargo, limitada.

Con base en un estudio no clínico no se recomienda el uso combinado de rFVIIa y rFXIII. No existen datos clínicos disponibles sobre interacción entre rFVIIa y rFXIII

Dosificación y Grupo Etario:

Se debe iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de hemofilia y/o trastornos hemorrágicos.

Posología:

Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una elevada respuesta anamnésica.

Dosis:

NovoSeven® RT debe administrarse tan pronto como sea posible después del inicio de un episodio hemorrágico. Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal administrada como inyección en bolo intravenoso.

Después de la dosis inicial de NovoSeven®, pueden repetirse inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la severidad de la hemorragia, los procedimientos invasivos o la cirugía que se realice.

Dosis en niños:

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque los niños tienen una eliminación más rápida que los adultos. Por lo tanto, puede ser necesario utilizar dosis mayores de rFVIIa en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones en plasma similares a la de los pacientes adultos.

Intervalo de la dosis:

Inicialmente de 2-3 horas hasta lograr la hemostasia.

Si se requiere continuar con la terapia, el intervalo de dosis puede ser aumentado gradualmente una vez que se ha alcanzado una hemostasia efectiva a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos de leves a moderados (incluyendo terapia en casa):

La intervención temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias leves a moderadas. Se pueden recomendar dos regímenes de dosificación.

1) Una a tres inyecciones de 90 µg por kg de peso corporal administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere tratamiento adicional se puede administrar una dosis adicional de 90 µg por kg de peso corporal.

2) Una sola inyección de 270 µg por kg de peso corporal.

La duración de la terapia en casa no debe exceder de 24 horas.

No existe experiencia clínica con la administración de una dosis única de 270 µg por kg de peso corporal en pacientes geriátricos.

Episodios hemorrágicos graves:

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal, que puede ser administrada camino al hospital en donde el paciente es tratado usualmente. La siguiente dosis varía dependiendo del tipo y gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis será inicialmente cada dos horas hasta que se observe una mejoría clínica. Si está indicado continuar con la terapia, el intervalo entre las dosis puede ser aumentado a tres horas durante 1-2 días. De ahí en adelante, el intervalo entre las dosis puede ser aumentado sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas, durante tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento. Un episodio hemorrágico grave puede ser tratado durante 2-3 semanas pero puede extenderse más allá si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo/cirugía:

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe ser repetida después de dos horas y luego a intervalos de 2-3 horas, durante las primeras 24-48 horas dependiendo de la intervención realizada y del estado clínico del paciente. En cirugía mayor, la dosis debe continuarse a intervalos de 2-4 horas durante 6-7 días. El intervalo entre las dosis puede entonces aumentarse a 6-8 horas durante otras dos semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados hasta durante 2-3 semanas, hasta que se haya producido la cicatrización.

Hemofilia adquirida:

Dosis e intervalo de la dosis (incluyendo terapia en casa):

NovoSeven® RT debe ser administrado tan pronto como sea posible después de haberse iniciado el episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada,

administrada por inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal. Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se puede administrar inyecciones adicionales, en caso de ser necesarias. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la gravedad de la hemorragia, los procedimientos invasivos o la cirugía que se realiza.

El intervalo de dosificación inicial debe ser de 2-3 horas. Una vez que se ha conseguido la hemostasia, el intervalo entre las dosis puede ser aumentado gradualmente a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, durante tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Deficiencia de Factor VII:

Dosis, rango de dosificación e intervalo de la dosis:

El rango de dosificación recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 15-30 µg por kg de peso corporal, cada 4-6 horas hasta conseguir la hemostasia. Se debe adaptar la dosis y la frecuencia de las inyecciones a cada individuo.

Trombastenia de Glanzmann:

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosis:

La dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 90 µg (rango 80-120 µg) por kg de peso corporal a intervalos de dos horas (1.5-2.5 horas). Se debe administrar al menos tres dosis para garantizar una hemostasia efectiva. La vía de administración recomendada es en bolo intravenoso ya que se puede presentar baja eficacia asociada con la infusión continua.

Para aquellos pacientes no refractarios a las plaquetas, las plaquetas son el tratamiento de primera línea para la trombastenia de Glanzmann.

Vía de Administración: IV-Intravenosa

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto: para la Presentación Vial-Vial: Inserto profesional- SN 8-9022-56-001-3 basado en STF Q1 2013 2013 y para la Presentación Vial-Jeringa Pre-llenada Inserto profesional SN 8-9049-56-001-1 Basado en STF Q1 2014 y la Información para prescribir versión 01 basada en STF Q1 2014, para el producto de la referencia.

3.1.3.9. PREMARIN 0.625 mg GRAGEAS

Expediente : 2005809
Radicado : 2015119760
Fecha : 11/09/2015
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Pfizer Ireland Harmaceuticals

Composición: Cada gragea contiene 0.625 mg de estrógenos conjugados USP

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

Indicaciones: Estrógeno-terapia de reemplazo

Contraindicaciones:

- Embarazo o sospecha de embarazo.
- Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico.
 - Cáncer de mama confirmado, antecedentes o sospecha del mismo, (excepto en mujeres apropiadamente seleccionadas que están siendo tratadas con tabletas por enfermedad metastásica).
 - Neoplasia estrógeno dependiente, conocida o sospechada (por ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial).
 - Enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial confirmada (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o tromboembolia venosa (como por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar).
- Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica.
- Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias especiales:

General:

Terapia combinada de Estrógenos-Gestágeno: Existen riesgos adicionales y/o aumento de los riesgos asociados con la utilización de la terapia combinada de estrógenos y un gestágeno en comparación con la terapia de solo estrógenos. Estos riesgos incluyen el aumento en el riesgo del infarto de miocardio, embolia pulmonar, cáncer de mama invasivo y cáncer de ovario.

Riesgo Cardiovascular:

Con la TE se ha reportado un incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda (TVP).

Los pacientes que presentan factores de riesgo de trastornos tromboticos deberán permanecer bajo estricta observación.

Los pacientes que están en riesgo de desarrollar migrañas con aura puede estar en riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y deben mantenerse bajo observación cuidadosa.

Accidente cerebrovascular:

En el subestudio del WHI (Iniciativa de la salud en la Mujer), en la administración de solo estrógeno, se reportó un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres de 50 a 79 años de edad que recibían EC (0,625 mg) diariamente comparado con las que recibían placebo (45 versus 33 por 10.000 mujeres/año).

El incremento en el riesgo fue demostrado en el primer año y persistió.

El análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años de edad sugirió que no existió aumento

del riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres que recibían EC (0,625 mg) con respecto a las que recibían placebo (18 versus 21 por 10.000 mujeres/año).

Si se sospecha u ocurre accidente cerebrovascular, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Premarin®.

Tromboembolia venosa:

En el subestudio con sólo estrógenos de la WHI, se reportó aumento estadísticamente significativo del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) (23 vs. 15 por 10.000 mujeres/año).

Se reportó también aumento del riesgo de embolia pulmonar (EP) aunque no alcanzó significancia estadística. El aumento en el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) (TVP y

EP) fue demostrado durante los primeros dos años (30 vs. 22 por 10.000 mujeres-año).

Si un episodio de tromboembolia venosa ocurre o se sospecha, se debe discontinuar inmediatamente Premarin®

Si se desarrollan anomalías visuales, suspenda Premarin® mientras espera el examen que permite determinar si existe pérdida repentina parcial o completa de la visión o inicio repentino de exoftalmía, dislopía o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinianas, Premarin® deberá interrumpirse. La trombosis vascular retiniana se ha reportado en pacientes que reciben estrógenos con o sin gestágenos.

Si es posible, Premarin® debe discontinuarse al menos cuatro a seis semanas antes de una cirugía con la que se asocia mayor riesgo de tromboembolia, o durante períodos de inmovilización prolongada.

Neoplasias malignas:

Cáncer endometrial:

La utilización de estrógenos sin oposición en mujeres con el útero intacto se ha asociado con aumento del riesgo de cáncer endometrial.

El riesgo de cáncer endometrial informado entre las usuarias de estrógenos sin oposición es de 2 a 12 veces mayor que en las no usuarias, y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis del estrógeno. El mayor riesgo parece estar asociado con el uso prolongado, con un incremento de riesgo de 15 a 24 veces durante 5 a 10 años o más, y se ha demostrado que este riesgo persiste durante por lo menos 8 a 15 años después de que la TE se ha discontinuado. La adición de un gestágeno en la terapia estrogénica posmenopáusica ha demostrado reducir el riesgo de hiperplasia, que puede ser un precursor del cáncer endometrial.

Es muy importante la vigilancia clínica de todas las mujeres que toman estrógeno o combinaciones de estrógeno con gestágeno. Las medidas de diagnósticas adecuadas, deben efectuarse para descartar la malignidad en todos los casos de hemorragia uterina anormal recurrente o persistente, sin diagnóstico.

Cáncer de mama:

Los estudios que involucraron la utilización de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, han reportado resultados inconsistentes sobre el riesgo de cáncer de mama. El estudio clínico aleatorio más importante es la Iniciativa de Salud para la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés) (ver sección farmacocinética y eficacia clínica). En este subestudio de estrógenos solos del estudio WHI, después de un promedio de 7.1 años de seguimiento, EC (0.625 mg por día) no fue asociado con un incremento en el cáncer de mama invasivo. El análisis de los resultados de salud después de la intervención con EC a través de un promedio de 10,7 años de seguimiento demostró que el cáncer de mama invasivo en mujeres sometidas a histerectomía, asignadas aleatoriamente a EC con relación a placebo fue similar durante las fases de intervención y postintervención. Se observó una incidencia acumulada estadísticamente significativa menor de cáncer de mama de 0,27 por ciento (HR, 0,77; IC 95%, 0,62-0,95) en el grupo de EC (N=151) comparado con 0,35 por ciento en el grupo de placebo (N=199).

Algunos estudios observacionales han reportado un incremento del riesgo de cáncer de mama para la terapia de solo estrógenos después de muchos años de uso. El riesgo aumentó con la duración de la utilización, y pareció retornar a los valores iniciales aproximadamente cinco años después de finalizar el tratamiento.

Se ha reportado que la terapia de estrógenos produce un incremento de las mamografías anormales que requieren evaluaciones adicionales.

Cáncer Ovárico:

En algunos estudios epidemiológicos, la utilización de terapia de estrógenos, se ha asociado con aumento del riesgo relativo de cáncer ovárico después de múltiples años de utilización.

Otros estudios epidemiológicos no han encontrado esas asociaciones.

Demencia:

El grupo de solo estrógeno en el Estudio de la Memoria de la Iniciativa de Salud para la Mujer (WHIMS por sus siglas en inglés), un estudio complementario de WHI que incluyó mujeres postmenopáusicas entre 65-79 años de edad, reportó un riesgo relativo (RR) de demencia probable por estrógenos conjugados solos con respecto a placebo de 1,49 [RR 1,49 (IC 95% 0,83-2,66)].

Se desconoce si estos hallazgos aplican a mujeres postmenopáusicas jóvenes.

Enfermedad vesiculobiliar:

Se ha informado aumento de 2 a 4 veces del riesgo de enfermedad vesiculobiliar que requiere cirugía en mujeres que reciben TE.

Inmunitario:

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, particularmente en mujeres con angioedema hereditario.

Precauciones:

Retención de líquidos:

Debido a que los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, a las mujeres con condiciones que puedan ser influenciadas por este factor, tales como disfunción cardíaca o renal, se les debe asegurar una observación cuidadosa cuando se les prescriben estrógenos.

Hipertrigliceridemia:

En el estudio Salud y Osteoporosis, Gestágeno y Estrógeno (HOPE por sus siglas en inglés) el porcentaje promedio de aumento en los triglicéridos séricos con relación al inicio del estudio después de un año de tratamiento con EC 0,625 mg, 0,45 mg y 0,3 mg comparado con placebo fueron 34,3; 30,2; 25,1 y 10,8 por ciento con respecto al inicio del estudio, respectivamente.

Se debe tener precaución en mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, ya que se ha informado de casos poco frecuentes de grandes aumentos en los triglicéridos plasmáticos que producen pancreatitis, cuando se utiliza la terapia con estrógenos en este tipo de población.

Deterioro de la Función Hepática y Antecedentes de Ictericia Colestática:

Se debe tener precaución en mujeres con antecedentes de ictericia colestática asociada con la utilización de estrógenos en ocasiones anteriores o durante el embarazo, y si se presenta recurrencia debe discontinuarse el medicamento. Los estrógenos pueden ser metabolizados lentamente en pacientes con deterioro de la función hepática.

Aumento de la Tensión Arterial:

En un número reducido de informes de casos, se ha reportado un aumento sustancial de la tensión arterial durante la TE, lo cual se ha atribuido a reacciones idiosincráticas a los estrógenos. En un estudio grande, aleatorizado y controlado con placebo no se pudo observar este efecto generalizado de la TE sobre la tensión arterial.

Exacerbación de Otras Condiciones:

La terapia de estrógenos puede causar exacerbación de asma, epilepsia, migraña con o sin aura, otosclerosis, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe utilizarse con precaución en mujeres con estas condiciones.

Con la administración de terapia de estrógenos se puede exacerbar la endometriosis. Se han reportado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de histerectomía con terapia de estrógenos solos. Se debe considerar la adición de gestágeno en las mujeres que se conoce tienen endometriosis residual después de histerectomía.

Hipocalcemia:

Los estrógenos se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad que predisponga a hipocalcemia severa.

Hipotiroidismo:

La administración de estrógenos lleva al incremento en los niveles de globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG). Las pacientes que dependen de terapia de hormonas tiroideas, que están recibiendo estrógenos, pueden requerir aumento de la dosis de subterapia de reemplazo de hormonas tiroideas. Estas mujeres deberán tener bajo control su función tiroidea con el fin de mantener un rango aceptable en sus niveles de hormonas tiroideas libres.

Controles de laboratorio:

La administración de estrógenos se debe guiar con base en la respuesta clínica más que en los niveles hormonales (por ejemplo: Estradiol, FSH).

Reacciones adversas:

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	
Común:	Hemorragia uterina anormal, dolor en las mamas (mastalgia), aumento de la sensibilidad en las mamas, aumento del volumen y secreción, leucorrea. ⁶⁴
Poco Común:	Cambios en el flujo menstrual y cambios en el ectropión cervical y secreción
Raro:	Dismenorrea, dolor pélvico, galactorrea y aumento del tamaño de los leiomiomas uterinos
Muy Raro:	Hiperplasia endometrial
Desconocido	Ginecomastia en hombres. ⁶⁵
Trastornos Gastrointestinales	
Poco Común:	Nauseas, distensión abdominal y dolor abdominal
Raro:	Vómito, pancreatitis, colitis isquémica. ⁶⁶
Trastornos del Sistema Nervioso	
Poco Común:	Mareo, dolor de cabeza, migraña, nerviosismo
Raro:	Accidentes cerebrovascular/apoplejía/"derrame", exacerbación de la epilepsia
Muy Raro:	Exacerbación de la Corea ⁶⁷

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos:	
Común:	Artralgia, calambres en las piernas
Trastornos psiquiátricos	
Poco Común:	Cambios en la libido, alteración del humor, depresión y demencia ⁶⁸
Raro:	Irritabilidad.
Trastornos vasculares	
Poco común:	Trombosis venosa ⁶⁹ , embolia pulmonar ^{70,71,72}
Raro:	Tromboflebitis superficial ⁷³
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación	
Poco Común:	Edema
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Común:	Alopecia
Poco Común:	Cloasma/ melasma, hirsutismo, prurito y erupción cutánea
Muy Raro:	Eritema multiforme, eritema nodular
Trastornos hepatobiliares	
Poco común:	Enfermedad vesiculobiliar ⁷⁴
Muy Raro:	Ictericia colestática
Infecciones e Infestaciones	
Poco Común:	Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal
Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raro:	Cáncer de mama, cáncer ovárico ⁷⁵ , cambios fibroquísticos de las mamas ⁷⁶ , potenciación del crecimiento de meningioma maligno. ^{77,78}
Muy Raro:	Cáncer endometrial, aumento de hemangiomas hepáticos ⁷⁹
Trastornos del sistema inmune	
Poco Común:	Hipersensibilidad. ⁸⁰
Muy Raro:	Urticaria, angioedema, ⁸¹ reacciones anafilácticas/anafilactoides.
Trastornos de metabolismo y la nutrición	
Raro:	Intolerancia a la glucosa
Muy Raro:	Exacerbación de la porfiria. Hipocalcemia (en mujeres con enfermedad que las pueda predisponer a hipocalcemia severa). ⁸²
Trastornos de los ojos	
Poco Común:	Intolerancia a los lentes de contacto
Muy Raro:	Trombosis vascular retiniana
Trastornos Cardíacos	
Raro:	Infarto de miocardio ⁸³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Raro:	Exacerbación del asma
Investigaciones	
Común:	Cambios en el peso (aumento o disminución), Incremento de los triglicéridos ⁸⁴
Muy Raro:	Incremento de la presión arterial

Interacciones:

Datos de un estudio de interacciones medicamentosas entre estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona indican que la disposición farmacocinética de ambos medicamentos no se altera cuando son coadministradas. Otros estudios clínicos de interacciones medicamentosas con otros medicamentos no se han realizado con estrógenos conjugados.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los estrógenos. Los inductores de CYP3A4, tales como preparaciones de la Yerba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona pueden reducir la concentración plasmática de los estrógenos, resultando posiblemente en una reducción de los efectos terapéuticos y/o cambio en el perfil del hemorragia uterina. Los Inhibidores de CYP3A4, como por ejemplo cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo de toronja, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de estrógeno y pueden producir efectos secundarios.

Interferencias con pruebas de laboratorio y otros exámenes diagnósticos

Interacciones con pruebas de laboratorio:

Se puede presentar aceleramiento en el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de protrombina, el tiempo de agregación plaquetaria; aumento en el conteo de plaquetas, aumento de los factores II, antígeno del factor VII, antígeno del factor VIII, actividad coagulante del factor VIII, complejos IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X y betatromboglobulina; disminución en los niveles del antifactor Xa y antitrombina III, disminución de la actividad de antitrombina III, aumento en los niveles de fibrinógeno y de la actividad de fibrinógeno; aumento del antígeno plasminógeno y de su actividad. Los estrógenos aumentan la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) que produce aumento de la hormona tiroidea total circulante, medida por la proteína fijadora de yodo (PBI), los niveles de T4 por columna o por radioinmunoanálisis o niveles de T3

por radioinmunoanálisis, la captación por resina de T3 se disminuye, como reflejo de la TBG elevada. Las concentraciones libres de T4 y T3 permanecen inalteradas.

Otras proteínas fijadoras pueden presentar niveles séricos elevados, como por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides (CBG) o la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG), lo que produce aumento de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas pueden reducirse. Otras proteínas plasmáticas pueden aumentar (angiotensinógeno/substrato de renina, α -1-antitripsina, ceruloplasmina).

Aumento de las concentraciones plasmáticas de las subfracciones de colesterol HDL y HDL2, reducción de las concentraciones de colesterol LDL, aumento en los niveles de triglicéridos.

Afectación de la tolerancia a la glucosa.

Se puede reducir la respuesta a la metirapona.

Dosificación y Grupo Etario:

Siempre deberá evaluarse cuidadosamente los beneficios con respecto a los riesgos de la

TE, incluida la posible aparición de riesgos durante terapia continua.

Los estrógenos con o sin gestágenos se deben prescribir a las dosis efectiva más baja y durante el periodo más corto consistente con las metas del tratamiento y los riesgos para cada mujer. Si se carece de datos para comparación, los riesgos de la TE deben asumirse similares a la de todos los estrógenos y las combinaciones de estrógeno/gestágeno.

Las mujeres deben ser reevaluadas periódicamente para determinar si el tratamiento de los síntomas continúa siendo necesario.

Premarin® 0,625 mg:

Si se prescribe estrógeno a una mujer posmenopáusica con útero, podría ser apropiada la adición de un gestágeno. En algunos casos, las mujeres histerectomizadas con antecedentes de endometriosis podrían necesitar un gestágeno.

Las grageas se deben administrar enteras; no se deberán partir, aplastar, masticar o disolver en la boca.

Con base en la respuesta del paciente se pueden realizar ajustes a la dosis.

Prevención/Manejo de la osteoporosis posmenopáusica:

☐ Se debe considerar la terapia en mujeres posmenopáusicas con riesgo de futuras fracturas y deberá iniciarse tan pronto como sea posible después del inicio de la menopausia.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.

- IPP versión 29.0 de Abril 15 de 2015

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

Indicaciones: Estrógeno-terapia de reemplazo

Contraindicaciones:

- Embarazo o sospecha de embarazo.
- Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico.
 - Cáncer de mama confirmado, antecedentes o sospecha del mismo, (excepto en mujeres apropiadamente seleccionadas que están siendo tratadas con tabletas por enfermedad metastásica).
 - Neoplasia estrógeno dependiente, conocida o sospechada (por ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial).
 - Enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial confirmada (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o tromboembolia venosa (como por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar).
- Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica.
- Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias especiales:

General:

Terapia combinada de Estrógenos-Gestágeno: Existen riesgos adicionales y/o aumento de los riesgos asociados con la utilización de la terapia combinada de estrógenos y un gestágeno en comparación con la terapia de solo estrógenos. Estos riesgos incluyen el aumento en el riesgo del infarto de miocardio, embolia pulmonar, cáncer de mama invasivo y cáncer de ovario.

Riesgo Cardiovascular:

Con la TE se ha reportado un incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda (TVP).

Los pacientes que presentan factores de riesgo de trastornos trombóticos deberán permanecer bajo estricta observación.

Los pacientes que están en riesgo de desarrollar migrañas con aura puede estar en riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y deben mantenerse bajo observación cuidadosa.

Accidente cerebrovascular:

En el subestudio del WHI (Iniciativa de la salud en la Mujer), en la administración de solo estrógeno, se reportó un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres de 50 a 79 años de edad que recibían EC (0,625 mg) diariamente comparado con las que recibían placebo (45 versus 33 por 10.000 mujeres/año).

El incremento en el riesgo fue demostrado en el primer año y persistió.

El análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años de edad sugirió que no existió aumento del riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres que recibían EC (0,625 mg) con respecto a las que recibían placebo (18 versus 21 por 10.000 mujeres/año).

Si se sospecha u ocurre accidente cerebrovascular, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Premarin®.

Tromboembolia venosa:

En el subestudio con sólo estrógenos de la WHI, se reportó aumento estadísticamente significativo del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) (23 vs. 15 por 10.000 mujeres/año).

Se reportó también aumento del riesgo de embolia pulmonar (EP) aunque no alcanzó significancia estadística. El aumento en el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) (TVP y EP) fue demostrado durante los primeros dos años (30 vs. 22 por 10.000 mujeres-año).

Si un episodio de tromboembolia venosa ocurre o se sospecha, se debe discontinuar inmediatamente Premarin®

Si se desarrollan anomalías visuales, suspenda Premarin® mientras espera el examen que permite determinar si existe pérdida repentina parcial o completa de la visión o inicio repentino de exoftalmía, dislopía o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinianas, Premarin® deberá interrumpirse. La trombosis vascular retiniana se ha reportado en pacientes que reciben estrógenos con o sin gestágenos.

Si es posible, Premarin® debe discontinuarse al menos cuatro a seis semanas antes de una cirugía con la que se asocia mayor riesgo de tromboembolia, o durante períodos de inmovilización prolongada.

Neoplasias malignas:

Cáncer endometrial:

La utilización de estrógenos sin oposición en mujeres con el útero intacto se ha asociado con aumento del riesgo de cáncer endometrial.

El riesgo de cáncer endometrial informado entre las usuarias de estrógenos sin oposición es de 2 a 12 veces mayor que en las no usuarias, y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis del estrógeno. El mayor riesgo parece estar asociado con el uso prolongado, con un incremento de riesgo de 15 a 24 veces durante 5 a 10 años o más, y se ha demostrado que este riesgo persiste durante por lo menos 8 a 15 años después de que la TE se ha discontinuado. La adición de un gestágeno en la terapia estrogénica posmenopáusica ha demostrado reducir el riesgo de hiperplasia, que puede ser un precursor del cáncer endometrial. Es muy importante la vigilancia clínica de todas las mujeres que toman estrógeno o combinaciones de estrógeno con gestágeno. Las medidas de diagnósticas adecuadas, deben efectuarse para descartar la malignidad en todos los casos de hemorragia uterina anormal recurrente o persistente, sin diagnóstico.

Cáncer de mama:

Los estudios que involucraron la utilización de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, han reportado resultados inconsistentes sobre el riesgo de cáncer de mama. El estudio clínico aleatorio más importante es la Iniciativa de Salud para la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés) (ver sección farmacocinética y eficacia clínica). En este subestudio de estrógenos solos del estudio WHI, después de un promedio de 7.1 años de seguimiento, EC (0.625 mg por día) no fue asociado con un incremento en el cáncer de mama invasivo. El análisis de los resultados de salud después de la intervención con EC a través de un promedio de 10,7 años de seguimiento demostró que el cáncer de mama invasivo en mujeres sometidas a histerectomía, asignadas aleatoriamente a EC con relación a placebo fue similar durante las fases de intervención y postintervención. Se observó una incidencia acumulada estadísticamente significativa menor de cáncer de mama de 0,27 por

ciento (HR, 0,77; IC 95%, 0,62-0,95) en el grupo de EC (N=151) comparado con 0,35 por ciento en el grupo de placebo (N=199).

Algunos estudios observacionales han reportado un incremento del riesgo de cáncer de mama para la terapia de solo estrógenos después de muchos años de uso. El riesgo aumentó con la duración de la utilización, y pareció retornar a los valores iniciales aproximadamente cinco años después de finalizar el tratamiento. Se ha reportado que la terapia de estrógenos produce un incremento de las mamografías anormales que requieren evaluaciones adicionales.

Cáncer Ovárico:

En algunos estudios epidemiológicos, la utilización de terapia de estrógenos, se ha asociado con aumento del riesgo relativo de cáncer ovárico después de múltiples años de utilización.

Otros estudios epidemiológicos no han encontrado esas asociaciones.

Demencia:

El grupo de solo estrógeno en el Estudio de la Memoria de la Iniciativa de Salud para la Mujer (WHIMS por sus siglas en inglés), un estudio complementario de WHI que incluyó mujeres postmenopáusicas entre 65-79 años de edad, reportó un riesgo relativo (RR) de demencia probable por estrógenos conjugados solos con respecto a placebo de 1,49 [RR 1,49 (IC 95% 0,83-2,66)].

Se desconoce si estos hallazgos aplican a mujeres postmenopáusicas jóvenes.

Enfermedad vesiculobiliar:

Se ha informado aumento de 2 a 4 veces del riesgo de enfermedad vesiculobiliar que requiere cirugía en mujeres que reciben TE.

Inmunitario:

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, particularmente en mujeres con angioedema hereditario.

Precauciones:

Retención de líquidos:

Debido a que los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, a las mujeres con condiciones que puedan ser influenciadas por este factor, tales como disfunción cardíaca o renal, se les debe asegurar una observación cuidadosa cuando se les prescriben estrógenos.

Hipertrigliceridemia:

En el estudio Salud y Osteoporosis, Gestágeno y Estrógeno (HOPE por sus siglas en inglés) el porcentaje promedio de aumento en los triglicéridos séricos con relación al inicio del estudio después de un año de tratamiento con EC 0,625 mg, 0,45 mg y 0,3 mg comparado con placebo fueron 34,3; 30,2; 25,1 y 10,8 por ciento con respecto al inicio del estudio, respectivamente.

Se debe tener precaución en mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, ya que se ha informado de casos poco frecuentes de grandes aumentos en los triglicéridos plasmáticos que producen pancreatitis, cuando se utiliza la terapia con estrógenos en este tipo de población.

Deterioro de la Función Hepática y Antecedentes de Ictericia Colestática:

Se debe tener precaución en mujeres con antecedentes de ictericia colestática asociada con la utilización de estrógenos en ocasiones anteriores o durante el embarazo, y si se presenta recurrencia debe discontinuarse el medicamento. Los estrógenos pueden ser metabolizados lentamente en pacientes con deterioro de la función hepática.

Aumento de la Tensión Arterial:

En un número reducido de informes de casos, se ha reportado un aumento sustancial de la tensión arterial durante la TE, lo cual se ha atribuido a reacciones idiosincráticas a los estrógenos. En un estudio grande, aleatorizado y controlado con placebo no se pudo observar este efecto generalizado de la TE sobre la tensión arterial.

Exacerbación de Otras Condiciones:

La terapia de estrógenos puede causar exacerbación de asma, epilepsia, migraña con o sin aura, otosclerosis, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe utilizarse con precaución en mujeres con estas condiciones.

Con la administración de terapia de estrógenos se puede exacerbar la endometriosis. Se han reportado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de histerectomía con terapia de estrógenos solos. Se debe considerar la adición de gestágeno en las mujeres que se conoce tienen endometriosis residual después de histerectomía.

Hipocalcemia:

Los estrógenos se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad que predisponga a hipocalcemia severa.

Hipotiroidismo:

La administración de estrógenos lleva al incremento en los niveles de globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG). Las pacientes que dependen de terapia

de hormonas tiroideas, que están recibiendo estrógenos, pueden requerir aumento de la dosis de subterapia de reemplazo de hormonas tiroideas. Estas mujeres deberán tener bajo control su función tiroidea con el fin de mantener un rango aceptable en sus niveles de hormonas tiroideas libres.

Controles de laboratorio:

La administración de estrógenos se debe guiar con base en la respuesta clínica más que en los niveles hormonales (por ejemplo: Estradiol, FSH).

Reacciones adversas:

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	
Común:	Hemorragia uterina anormal, dolor en las mamas (mastalgia), aumento de la sensibilidad en las mamas, aumento del volumen y secreción, leucorrea. ⁶⁴
Poco Común:	Cambios en el flujo menstrual y cambios en el ectropión cervical y secreción
Raro:	Dismenorrea, dolor pélvico, galactorrea y aumento del tamaño de los leiomiomas uterinos
Muy Raro:	Hiperplasia endometrial
Desconocido	Ginecomastia en hombres. ⁶⁵
Trastornos Gastrointestinales	
Poco Común:	Nauseas, distensión abdominal y dolor abdominal
Raro:	Vómito, pancreatitis, colitis isquémica. ⁶⁶
Trastornos del Sistema Nervioso	
Poco Común:	Mareo, dolor de cabeza, migraña, nerviosismo
Raro:	Accidentes cerebrovasculares/apoplejía/"derrame", exacerbación de la epilepsia
Muy Raro:	Exacerbación de la Corea ⁶⁷

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos:	
Común:	Artralgia, calambres en las piernas
Trastornos psiquiátricos	
Poco Común:	Cambios en la libido, alteración del humor, depresión y demencia ⁶⁸
Raro:	Irritabilidad.
Trastornos vasculares	
Poco común:	Trombosis venosa ⁶⁹ , embolia pulmonar ^{70,71,72}
Raro:	Tromboflebitis superficial ⁷³
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación	
Poco Común:	Edema
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Común:	Alopecia
Poco Común:	Cloasma/ melasma, hirsutismo, prurito y erupción cutánea
Muy Raro:	Eritema multiforme, eritema nodular
Trastornos hepatobiliares	
Poco común:	Enfermedad vesiculobiliar ⁷⁴
Muy Raro:	Ictericia colestática
Infecciones e Infestaciones	
Poco Común:	Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal
Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raro:	Cáncer de mama, cáncer ovárico ⁷⁵ , cambios fibroquísticos de las mamas ⁷⁶ , potenciación del crecimiento de meningioma maligno. ^{77,78}
Muy Raro:	Cáncer endometrial, aumento de hemangiomas hepáticos ⁷⁹
Trastornos del sistema inmune	
Poco Común:	Hipersensibilidad. ⁸⁰
Muy Raro:	Urticaria, angioedema, ⁸¹ reacciones anafilácticas/anafilactoides.
Trastornos de metabolismo y la nutrición	
Raro:	Intolerancia a la glucosa
Muy Raro:	Exacerbación de la porfiria. Hipocalcemia (en mujeres con enfermedad que las pueda predisponer a hipocalcemia severa). ⁸²
Trastornos de los ojos	
Poco Común:	Intolerancia a los lentes de contacto
Muy Raro:	Trombosis vascular retiniana
Trastornos Cardíacos	
Raro:	Infarto de miocardio ⁸³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Raro:	Exacerbación del asma
Investigaciones	
Común:	Cambios en el peso (aumento o disminución), Incremento de los triglicéridos ⁸⁴
Muy Raro:	Incremento de la presión arterial

Interacciones:

Datos de un estudio de interacciones medicamentosas entre estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona indican que la disposición farmacocinética de ambos medicamentos no se altera cuando son coadministradas. Otros estudios clínicos de interacciones medicamentosas con otros medicamentos no se han realizado con estrógenos conjugados.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los estrógenos. Los inductores de CYP3A4, tales como preparaciones de la Yerba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona pueden reducir la concentración plasmática de los estrógenos, resultando posiblemente en una reducción de los efectos terapéuticos y/o cambio en el perfil del hemorragia uterina. Los Inhibidores de CYP3A4, como por ejemplo cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo de toronja, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de estrógeno y pueden producir efectos secundarios.

Interferencias con pruebas de laboratorio y otros exámenes diagnósticos

Interacciones con pruebas de laboratorio:

Se puede presentar aceleramiento en el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de protrombina, el tiempo de agregación plaquetaria; aumento en el conteo de plaquetas, aumento de los factores II, antígeno del factor VII, antígeno del factor VIII, actividad coagulante del factor VIII, complejos IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X y betatromboglobulina; disminución en los niveles del antifactor Xa y antitrombina III, disminución de la actividad de antitrombina III, aumento en los niveles de fibrinógeno y de la actividad de fibrinógeno; aumento del antígeno plasminógeno y de su actividad.

Los estrógenos aumentan la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) que

produce aumento de la hormona tiroidea total circulante, medida por la proteína fijadora de yodo (PBI), los niveles de T4 por columna o por radioinmunoanálisis o niveles de T3 por radioinmunoanálisis, la captación por resina de T3 se disminuye, como reflejo de la TBG elevada. Las concentraciones libres de T4 y T3 permanecen inalteradas.

Otras proteínas fijadoras pueden presentar niveles séricos elevados, como por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides (CBG) o la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG), lo que produce aumento de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas pueden reducirse. Otras proteínas plasmáticas pueden aumentar (angiotensinógeno/substrato de renina, α -1-antitripsina, ceruloplasmina).

Aumento de las concentraciones plasmáticas de las subfracciones de colesterol HDL y HDL2, reducción de las concentraciones de colesterol LDL, aumento en los niveles de triglicéridos.

Afectación de la tolerancia a la glucosa.

Se puede reducir la respuesta a la metirapona.

Dosificación y Grupo Etario:

Siempre deberá evaluarse cuidadosamente los beneficios con respecto a los riesgos de la

TE, incluida la posible aparición de riesgos durante terapia continua.

Los estrógenos con o sin gestágenos se deben prescribir a las dosis efectiva más baja y durante el periodo más corto consistente con las metas del tratamiento y los riesgos para cada mujer. Si se carece de datos para comparación, los riesgos de la TE deben asumirse similares a la de todos los estrógenos y las combinaciones de estrógeno/gestágeno.

Las mujeres deben ser reevaluadas periódicamente para determinar si el tratamiento de los síntomas continúa siendo necesario.

Premarin® 0,625 mg:

Si se prescribe estrógeno a una mujer posmenopáusica con útero, podría ser apropiada la adición de un gestágeno. En algunos casos, las mujeres histerectomizadas con antecedentes de endometriosis podrían necesitar un gestágeno.

Las grageas se deben administrar enteras; no se deberán partir, aplastar, masticar o disolver en la boca.

Con base en la respuesta del paciente se pueden realizar ajustes a la dosis.

Prevención/Manejo de la osteoporosis posmenopáusica:

Se debe considerar la terapia en mujeres posmenopáusicas con riesgo de futuras fracturas y deberá iniciarse tan pronto como sea posible después del inicio de la menopausia.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión 29.0 de Abril 15 de 2015, para el producto de la referencia.

3.1.3.10. SUMIMED HEPAMAX-S®

Expediente : 20029707
Radicado : 2015113678
Fecha : 31/08/2015
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición: Cada mililitro de este producto contiene: Heparina sódica 5.000 U.I.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia anticoagulante; Fibrinolítico; Profilaxis de tromboembolismo postoperatorio, como anticoagulante en transfusiones de sangre, circulación extracorpórea, procedimientos de diálisis y muestra de sangre para laboratorio clínico.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal, daño hepático, diátesis hemorrágica, hipertensión maligna, úlcera gastrointestinal, endocarditis bacterial aguda y periodo post operatorio.

Precauciones y Advertencias:

La menstruación normal no constituye una contraindicación.

Ha sido relatado que pacientes sub heparinizados, pueden desarrollar trombocitopenia inducida por la heparina, resultando de la activación de las plaquetas y de la coagulación sanguínea. Este proceso puede llevar a complicaciones tromboembólicas venosas o arterias grave, o coagulación intravascular diseminada. De esta forma, la administración de heparina deberá ser inmediatamente discontinuada si el paciente desarrolla una

trombocitopenia debajo del 50% del conteo inicial de plaquetas. Si la continuación de la anticoagulación fuera esencial, la administración de otro anticoagulante deberá ser indicada, como los heparinoides.

Reacciones adversas:

La tolerancia general y local a la heparina sódica es, en general, buena.

Ocasionalmente pueden ocurrir equimosis o reacciones alérgicas en el lugar de la aplicación. Por este motivo, antes de cada inyección de heparina sódica es preciso investigar cuidadosamente la eventual aparición de sangrados en la región de cirugía, a nivel de las zonas renales o en el lugar de la aplicación, bien como la presencia de equimosis en los puntos de presión (nalgas, espalda). Para evitar hemorragias, no conviene administrar siempre que sea posible, inyecciones IM durante el tratamiento anticoagulante. En compensación no existen objeciones a otras medicaciones por inyección subcutánea o aún menos por intravenosa. Sangrados insignificantes en especial pequeños hematomas, no constituyen un motivo obligatorio de interrupción del tratamiento con la heparina. El sangrado puede ser secundario a dosis elevadas o un efecto anticoagulante por encima de lo previsto. Contra las hemorragias leves o moderadas, se recomienda cesar la administración de heparina y La introducción de una dosis menor hasta que el control del laboratorio muestre los resultados dentro de los valores deseables. En casos de hemorragias graves, después de la suspensión del tratamiento, debe neutralizarse el efecto de la heparina circundante por la administración de sulfato de protamina. En algunas situaciones críticas está indicada una transfusión de plasma.

En casos muy raros, se ha observado reacciones de hipersensibilidad (eritema, asma bronquial, fiebre medicamentosa, colapso, espasmos vasculares) derivados posiblemente de la naturaleza macromolecular de la heparina. Cuando se sospecha hipersensibilidad al medicamento, se puede administrar una pequeña cantidad antes de inyectar la primera dosis.

La alopecia que puede surgir después del tratamiento con heparina es espontáneamente reversible.

La plaquetopenia observada luego de la primera dosis de heparina, generalmente es secundaria al vehículo de heparina, y no requiere de ninguna conducta especial. El único cuidado mayor es en aquellos pacientes que tuvieron exposición previa a heparina en los últimos tres meses y pueden estar desarrollando un cuadro de trombocitopenia inducida por la heparina luego del inicio del tratamiento.

Los pacientes que desarrollan plaquetopenia entre 5 y 7 días después del inicio del tratamiento, la misma debe ser inmediatamente interrumpida

Después de tratamientos con heparina por períodos superiores a seis meses, con dosis mayores de 20.000 UI por día, puede ser observada osteoporosis.

Interacciones:

Las sustancias más adecuadas para preparar una solución de infusión son: Glucosa al 5% y al 10%, Levulosa al 10%, cloruro de sodio al 0.9% , cloruro de sodio al 0.9% + glucosa al 5% y solución de Ringer. No mezclar la heparina sódica con otras sustancias medicamentosas.

Se deben tomar precauciones especiales cuando se administran concomitantemente otros antiinflamatorios no esteroideos o medicamentos que afecten la coagulación y agregación plaquetaria, como por ejemplo la ticlopidina.

Dosificación y Grupo Etario:

La posología de heparina sódica debe ser ajustada a las circunstancias especiales de cada caso (tipo y evolución de patología, peso corporal y edad del paciente, efectos secundarios, etc.)

Es necesaria atención especial y dosificación, pues con una posología demasiado baja el proceso trombótico puede continuar y progresar con el riesgo de una embolia mortal. La posología debe ser establecida en base a los resultados del tiempo de tromboplastina parcial activado, que permite determinar dosis de la próxima administración.

La administración intravenosa preferiblemente debe ser hecha con bomba de infusión, evitando grandes variaciones durante los intervalos de la administración. La experiencia clínica demostró que la posología de heparina puede variar, según las indicaciones. En pacientes con insuficiencia renal, hepática o de coagulación, el tratamiento con heparina sódica debe ser instaurado ajustándose según el clearance de creatinina y por el tiempo de tromboplastina parcial activado.

Vía de Administración: IV: Intravenosa, SC: 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 continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

Así mismo, la Sala considera que, tratándose de una renovación, el interesado debe allegar información de seguridad poscomercialización en el país.

Por último, el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en la composición y el proceso de fabricación del producto.

3.1.3.11. HERTRAZ™

Expediente : 20089978
 Radicado : 2015024360
 Fecha : 16/09/2015
 Interesado : Mylan Pharmaceuticals Private Limited
 Fabricante : Mylan Pharmaceuticals Private Limited by M/s. Biocon Limited

Composición:

Cada vial (unidosis) contiene 150 mg/7.2 mL de trastuzumab
 Cada vial (multidosis) contiene 150 mg/7.2 mL de trastuzumab
 Cada vial (multidosis) contiene 440 mg/20 mL de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo concentrado para solución para infusión intravenosa

Presentaciones:

150 mg (Vial Uso único)
 150 mg/Vial (Vial uso múltiple)
 440 mg/Vial (Vial uso múltiple)

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer metastásico de mama:

Hertraz™ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico positivo HER2 (CBM):

- En monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que han recibido al menos dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que los pacientes no sean candidatos para estos tratamientos. Pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado con terapia hormonal, a menos que los pacientes no sean candidatos para estos tratamientos.
- En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes una antraciclina no es adecuada.
- En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.

- En combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con hormona-receptor CSM positivo, no tratados previamente con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz:

Hertraz[™] está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2 positivo. (CMP).

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante que consiste en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con la quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia adyuvante Hertraz™, para localmente avanzados (incluyendo inflamatoria) enfermedades o tumores > 2 cm de diámetro.

Hertraz™ sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer metastásico o de mama precoz, cuyos tumores tienen o sobreexpresión HER2 o amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico:

HertrazTM en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma metastásico HER2 positivo de la unión gastroesofágica del estómago o que no han recibido tratamiento anti-cáncer previo para su enfermedad metastásica.

Hertraz™ sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 como se define por IHC2 + y un resultado SISH o FISH confirmatorio, o por un resultado 3+ IHC. Métodos de ensayo precisos y validados deben ser utilizados.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes enumerados a continuación:
 - L-histidina
 - L-histidina Clorhidrato
 - Trehalosa dihidrato
 - Polisorbato 20
- Disnea Severa en reposo, debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia de oxígeno suplementario

Precauciones y Advertencias:

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de prueba.

De acuerdo con la literatura publicada, no hay datos clínicos disponibles actualmente en el re-tratamiento de los pacientes con exposición previa al trastuzumab en el tratamiento adyuvante.

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con trastuzumab tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Asociación del Corazón de Nueva York [NYHA] clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en los pacientes que reciben quimioterapia que contiene terapia con trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular después de antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a grave y se han asociado con la muerte. Además, se debe tener precaución en el tratamiento de los pacientes con un mayor riesgo cardíaco, por ejemplo, hipertensión, enfermedad coronaria documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y exposición a ciclofosfamida (AC), deben someterse a una evaluación cardíaca basal incluyendo la historia clínica y el examen físico, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y / o MUGA escáner (ventrioculografía isotópica) o resonancia magnética de formación de imágenes. El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Evaluaciones cardíacas, como la realizada al inicio del estudio, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses a partir de la última administración de trastuzumab. Una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio debe ser realizada antes de decidir el tratamiento con trastuzumab.

Debido a que la vida media de trastuzumab es de aproximadamente 28 a 38 días, trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 27 semanas después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab. Los pacientes que reciben antraciclinas después de dejar el trastuzumab, pueden estar posiblemente en mayor riesgo de disfunción cardíaca. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas hasta 27 semanas después de dejar trastuzumab. Si se utilizan las antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe ser monitoreado cuidadosamente.

La evaluación cardiológica formal debe ser considerada en pacientes en los que existen problemas cardiovasculares después del examen basal de tamizaje. En todos los pacientes, la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar de un control más frecuente (por ejemplo, cada 6-8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento si no hay beneficio clínico de la terapia con trastuzumab. La seguridad de la continuación o reanudación de trastuzumab en pacientes que sufren de disfunción cardíaca, no se ha estudiado de forma prospectiva. Si FEVI cae ≥ 10 puntos de la fracción

de eyección (FE) desde la línea de base y por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado ICC sintomática, la interrupción de trastuzumab se debe considerar seriamente, a menos que se considere que los beneficios para el paciente en concreto, superen a los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos para evaluación por un cardiólogo y su respectivo seguimiento.

Si desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con trastuzumab, que deba ser tratada con medicamentos estándar para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes, mejoraron con el tratamiento estándar de ICC que consiste en un inhibidor de la enzima (ACE) convertidora de angiotensina o bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) y un bloqueador beta. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico del tratamiento con trastuzumab, continúan en terapia sin reacciones clínicas cardíacas adicionales.

Cáncer de mama metastásico

El trastuzumab y las antraciclinas no se deben administrar simultáneamente en combinación en el ajuste de CSM. Los pacientes con CSM que han recibido previamente antraciclinas, también están en riesgo de disfunción cardíaca con el tratamiento con trastuzumab, aunque el riesgo es menor que con el uso concurrente de trastuzumab y antraciclinas.

Cáncer de mama precoz

Para los pacientes con CMP, evaluaciones cardíacas, como la realizada al inicio del estudio, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses a partir de la última administración de trastuzumab. En los pacientes que reciben antraciclinas, se recomienda la quimioterapia adicional de supervisión, y se producen anualmente un máximo de 5 años a partir de la última administración de trastuzumab, o más si se observa una disminución continua de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requieren tratamiento médico, antecedentes o ICC existente (NYHA II-IV), FEVI <55%, otra cardiomiopatía, arritmia cardíaca que requiera tratamiento médico, enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, hipertensión leve controlada (hipertensión controlada por tratamiento médico estándar), y derrame pericárdico efectivo hemodinámico, se excluyeron de estudios pivotaes de CMP adyuvantes y neoadyuvante con trastuzumab y por lo tanto, el tratamiento no puede ser recomendado en dichos pacientes.

Tratamiento adyuvante

El trastuzumab y antraciclinas no se debe administrar simultáneamente en combinación en el entorno del tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab se administró después de la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración con un régimen “sin antraciclina” con docetaxel y carboplatino y fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos que cuando se administró secuencialmente a taxanos. Independientemente del régimen utilizado, más eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron dentro de los primeros 18 meses. En uno de los 3 ensayos pivotaes realizados en el cual una mediana de seguimiento de 5,5 años era disponible (BCIRG006) un aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos o FEVI sintomáticas se observó en los pacientes que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano seguido de terapia con antraciclinas hasta 2,37% en comparación con aproximadamente el 1% en los dos brazos comparadores (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Factores de riesgo para un evento cardíaco identificado en cuatro grandes estudios adyuvantes, incluyen la edad avanzada (> 50 años), la FEVI baja (<55%) al inicio del estudio, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, disminución de la FEVI de 10-15 puntos, y el uso previo o simultáneo de medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que recibieron trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una mayor dosis acumulativa de antraciclina administrada antes de la iniciación de trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m².

Tratamiento Neoadyuvante-Adyuvante

En los pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, trastuzumab debe utilizarse simultáneamente con antraciclinas sólo en pacientes sin quimioterapia previa y sólo con regímenes con antraciclinas en dosis bajas, es decir, las dosis máximas acumulativas: de doxorubicina 180 mg/m² o epirrubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de antraciclinas de baja dosis y trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante, quimioterapia citotóxica adicional no debe ser administrada después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de quimioterapia citotóxica adicional, se determina en base a los factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de dosis bajas de antraciclina, actualmente está limitada a dos ensayos. El trastuzumab se administró simultáneamente con la quimioterapia neoadyuvante que contenía tres a cuatro ciclos de una antraciclina (doxorubicina dosis acumulativa de 180 mg/m²) o epirubicina dosis de 300 mg/m²). La incidencia de la disfunción cardíaca sintomática fue baja en los grupos de trastuzumab (hasta 1,7%).

La experiencia clínica es limitada en pacientes mayores de 65 años de edad.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Reacciones adversas graves a la infusión de trastuzumab que se han reportado con poca frecuencia incluyen: disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, saturación de oxígeno reducida, anafilaxis, disnea, urticaria y angioedema. La premedicación se puede utilizar para reducir el riesgo de ocurrencia de estos eventos. La mayoría de estos eventos se producen durante o dentro de 2,5 horas a partir del inicio de la primera infusión. Si se produce una reacción a la infusión la perfusión, ésta debe interrumpirse debe disminuirse la velocidad de infusión y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como la meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como la difenhidramina. La mayoría de los pacientes experimentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron otras infusiones de trastuzumab.

Las reacciones graves han sido tratadas con éxito con la terapia de apoyo, tales como oxígeno, beta-agonistas y corticosteroides. En casos raros, estas reacciones se asocian con un curso clínico que culmina en un desenlace fatal. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab.

También se han reportado mejoría inicial seguida de deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Los fallecimientos ocurrieron en cuestión de horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de los síntomas de infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de aparición tardía y deben ser instruidos para ponerse en contacto con su médico si aparecen estos síntomas.

Eventos pulmonares

Eventos pulmonares graves han sido reportados con el uso de trastuzumab en la post-comercialización. Estos eventos de vez en cuando han sido mortales. Además, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial, incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas conocidos por estar asociados con ella, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o con un retraso en la aparición. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo mayor de eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab. Se debe tener precaución para neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos

Reacciones adversas:

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Entre las reacciones adversas más graves y/o comunes reportadas con el uso de trastuzumab a la fecha, son la disfunción cardíaca, las reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular, neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

En esta sección, se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia:

- Muy frecuente ($\geq 1 / 10$),
- Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$),
- Poco Común ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$),
- Rara ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$),
- Muy rara ($< 1 / 10.000$),
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Se presenta en la siguiente tabla, las reacciones adversas que se han reportado en asociación con el uso de trastuzumab intravenoso solo o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes y en la post-comercialización. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla. Reacciones adversas notificadas con monoterapia trastuzumab intravenosa o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en Post-comercialización.

Clase de sistema órgano	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	+Neumonía	Común
	Sepsis neutropénica	Común
	Cistitis	Común
	Herpes zoster	Común
	Infección	Común
	Influenza	Común
	Nasofaringitis	Común
	Sinusitis	Común
	Infección de la piel	Común
	Rinitis	Común
	Infección del tracto respiratorio superior	Común

	Infección del tracto urinario	Común
	Erisipela	Común
	Celulitis	Común
	Septicemia	Poco Común
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Progresión Tumor maligno	No conocido
	Progresión neoplasia	No conocida
La sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy Común
	Anemia	Muy Común
	Neutropenia	Muy Común
	Blanca disminución del recuento de glóbulos / leucopenia	Muy Común
	Trombocitopenia	Común
	Hipoprotrombinemia	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Común
	+ Reacción anafiláctica	No conocida
	+ El shock anafiláctico	No conocido
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso / Pérdida de peso	Común
	Anorexia	Común
	Hiperpotasemia	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Común
	Depresión	Común
	Insomnio	Común
	Pensamientos anormales	Común
Trastornos del sistema nervioso	1 Temblor	Muy Común
	Mareo	Muy Común
	Dolor de cabeza	Muy Común
	Neuropatía periférica	Común
	Parestesia	Común
	Hipertonía	Común
	Somnolencia	Común

	Disgeusia	Común
	Ataxia	Común
	Paresia	Rara
	Edema cerebral	No conocida
Trastornos oculares	conjuntivitis	Muy Común
	Aumento del lagrimeo	Muy Común
	Ojo seco	Común
	Papiledema	No conocida
	Hemorragia retinal	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco común
Trastornos cardíacos	¹ Disminuye la presión arterial	Muy Común
	¹ Aumento de la presión arterial	Muy Común
	¹ Latidos del corazón irregulares	Muy Común
	¹ Palpitación	Muy Común
	¹ Aleteo cardíaco	Muy Común
	Fracción de eyección disminuida *	Muy Común
	⁺ Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Común
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Común
	Miocardiopatía	Común
	Derrame pericárdico	Poco común
	Shock cardiogénico	No conocido
	Pericarditis	No conocido
	Bradycardia	No conocida
	Ritmo de galope presente	No conocida
Desorden vascular	Sofocos	Muy común
	⁺¹ Hipotensión	Común
	Vasodilatación	Común
	Sibilancias	Muy Común

Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	+1Disnea	Muy Común
	Tos	Muy Común
	Epistaxis	Muy Común
	Rinorrea	Muy Común
	Asma	Común
	Trastorno pulmonar	Común
	Faringitis	Común
	*Un Derrame pleural	Poco común
	Neumonitis	Raro
	*Fibrosis pulmonar	No conocida
	*Dificultad respiratoria	No conocida
	*Insuficiencia respiratoria	No conocida
	*Infiltración pulmonar	No conocida
	*Edema agudo de pulmón	No conocida
	*Síndrome de dificultad respiratoria aguda	No conocida
	*Broncoespasmo	No conocida
	*Hipoxia	No conocida
	*Disminución de la saturación de oxígeno	No conocida
	Edema laríngeo	No conocida
	Ortopnea	No conocida
	Edema pulmonar	No conocida
Desordenes gastrointestinales	Diarrea	Muy Común
	Vómitos	Muy Común
	Náusea	Muy Común
	Hinchazón de labios	Muy Común
	Dolor abdominal	Muy Común
	Dispepsia	Muy Común
	Estreñimiento	Muy Común
	Pancreatitis	Común
	Hemorroides	Común
	Sequedad en la boca	Común

Transtornos Hepatobiliares	Lesión hepatocelular	Común
	Hepatitis	Común
	Sensibilidad hepática	Común
	Ictericia	Raro
	Insuficiencia hepática	No conocida
Piel y tejido subcutáneo	Eritema	Muy Común
	Erupción	Muy Común
	¹ Hinchazón de la cara	Muy Común
	Alopecia	Muy Común
	Acné	Común
	Piel seca	Común
	Equimosis	Común
	Hiperhidrosis	Común
	Rash Maculopapular	Común
	Alteraciones de las uñas	Común
	Prurito	Común
	Onicoclasia	Común
	Dermatitis	Común
	Urticaria Un	Poco común
	Angioedema	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy Común
	Tensión muscular	Muy Común
	Mialgia	Muy Común
	Artritis	Común
	Dolor de espalda	Común
	Dolor en los huesos	Común
	Espasmos musculares	Común
	Dolor de cuello	Común
	Dolor en las extremidades	Común
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Común
	Glomerulonefritis membranosa	No conocida
	Glomerulonefropatía	No conocida
	Insuficiencia renal	No conocida

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	No conocida
Del aparato reproductor y trastornos mamarios	Inflamación de mama / mastitis	Común
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Muy Común
	Dolor de pecho	Muy Común
	Escalofríos	Muy Común
	fatiga	Muy Común
	Síntomas similares a la gripe	Muy Común
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy Común
	Dolor	Muy Común
	Pirexia	Muy Común
	Inflamación de la mucosa	Muy Común
	Edema periférico	Común
	Malestar	Común
	Edema	Común
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Común

*Indica las reacciones adversas que se han reportado en asociación con un desenlace fatal.

¹Indica las reacciones adversas que se reportan en gran parte en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No están disponibles PORCENTAJES específicos para estos.

*Observado con la terapia combinada seguido de antraciclinas y combinado con taxanos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva, NYHA II - IV es una reacción adversa frecuente asociada con el uso de trastuzumab y se ha asociado con un desenlace fatal. Los signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope por S3 o fracción de eyección ventricular reducida, se han observado en pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivótales de trastuzumab adyuvante se administra en combinación con quimioterapia, la incidencia de grado 3/4 disfunción cardíaca (específicamente

sintomático Insuficiencia Cardíaca Congestiva) fue similar en los pacientes que se les administró quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes que se administraron secuencialmente trastuzumab a un taxano (0.3- 0.4%). La tasa fue más alta en los pacientes que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el entorno neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab y régimen de dosis baja de antraciclina es limitada.

Cuando se administró trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca clase NYHA III-IV en el 0,6% de los pacientes en el brazo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. Tras una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA III y IV) después de 1 año de terapia con trastuzumab (análisis combinado de los dos brazos de tratamiento con trastuzumab) fue de 0,89%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 6,35%. La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos FEVI consecutivo valorada $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente para el 70% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve se demostró en 83,1% de los pacientes tratados con trastuzumab. Aproximadamente el 10% de los puntos finales cardíacos se produjo después de la finalización de trastuzumab.

En los ensayos pivotaes metastásicos de trastuzumab por vía intravenosa, la incidencia de la disfunción cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se combinó con paclitaxel en comparación con el 1% - 4% para paclitaxel sólo. Para monoterapia, la tasa fue del 6% - 9%. La mayor tasa de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclina / ciclofosfamida (27%), significativamente mayor que para antraciclina / ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue del 2,2% en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con el 0% en los pacientes que recibieron docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la perfusión, reacciones tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes que son tratados con trastuzumab experimentará algún tipo de reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son de niveles moderados en intensidad (sistema de clasificación NCI-CTC) y tienden a ocurrir más temprano en el tratamiento, es decir, durante las infusiones uno, dos y tres y disminuir su frecuencia en las perfusiones posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, erupción cutánea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza.

La velocidad de las reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los estudios en función de la indicación, la metodología de recopilación de datos, y si el trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia o en monoterapia. Reacciones anafilácticas graves que requieren intervención adicional inmediata pueden ocurrir por lo general durante la primera o segunda infusión de trastuzumab y se han asociado con un desenlace fatal. Las reacciones anafilactoides se han observado en casos aislados.

Hematotoxicidad

Se produjo neutropenia febril muy comúnmente. Comúnmente se producen reacciones adversas que incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia. La frecuencia de ocurrencia de hipoprotrombinemia no se conoce. El riesgo de neutropenia puede aumentar ligeramente cuando el trastuzumab se administra con docetaxel después de la terapia con antraciclinas.

Eventos pulmonares

Reacciones adversas pulmonares graves se producen en asociación con el uso de trastuzumab y se han asociado con un resultado fatal. Estos incluyen, pero no se limitan a, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, neumonitis, derrame pleural, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria

Los detalles de las medidas de minimización de riesgos se presentan en la sección de

Advertencias y Precauciones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

El reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación riesgo / beneficio del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa a través del respectivo sistema de presentación de informes nacionales

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica. De acuerdo con la literatura publicada, no se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante utilizada en los ensayos clínicos sobre la base de los resultados de un análisis farmacocinético de población (HO407g, O551g, HO649g, y HO648g). Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Efecto de Trastuzumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con positivo HER2 CSM sugieren que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus metabolitos principales hidroxypaclitaxel 6- α , POH, y doxorubicinol, DOL) no se altera en presencia de trastuzumab (8 mg / kg o / kg dosis de carga IV 4 mg seguidos por 6 mg / kg Q3W o 2 mg / kg Q1WIV, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición total del metabolito doxorubicina, (7-desoxi-13-dihidro doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico de la elevación de este metabolito, no está claro. Los datos del estudio JP16003, un estudio de un solo brazo de trastuzumab (4mg / kg IV dosis de carga 4 mg y 2 mg / kg IV semanal) y docetaxel (60 mg / m² IV) en las mujeres japonesas con positivo HER2 CSM, sugieren que la administración concomitante de trastuzumab no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de dosis única de docetaxel. Estudio JP19959 fue un subestudio de BO18255 (TOGA) lleva a cabo en pacientes hombres y mujeres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se utiliza con o sin trastuzumab. Los resultados de este pequeño subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo, 5-FU) de capecitabina, no fue afectada por el uso concurrente de cisplatino o mediante el uso concurrente de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina en sí, mostró concentraciones más altas y una vida media más larga cuando se combina con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no fue afectada por el uso concurrente de capecitabina o mediante el uso concurrente de capecitabina más trastuzumab.

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab

Por comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de la monoterapia con trastuzumab (4 mg / kg de carga / 2 mg / kg Q1W IV) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con HER2 CSM (JP16003 estudio) positivo, no hay evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concurrente de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados de dos estudios de PK Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio de fase III (H0648g) en el que los pacientes fueron tratados de forma concomitante con trastuzumab y paclitaxel y dos estudios de fase II en el que trastuzumab se administró como monoterapia (W016229 y MO16982), en mujeres con HER2-positivo CSM indica que las concentraciones séricas mínimas trastuzumab individual y promedio varían dentro y entre los estudios, pero no hay un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La administración de anastrozol concomitante, no pareció influir en la farmacocinética de trastuzumab.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y Grupo Etario

Cáncer de mama metastásico

Esquema de tres veces por semana

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis recomendada de mantenimiento a intervalos de tres semanas es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Esquema semanal

La dosis de inicio recomendada de trastuzumab es de 4 mg / kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg / kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de carga.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

De acuerdo con la literatura publicada, en los ensayos pivotaes (H0648g, M77001), paclitaxel o docetaxel se administró el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis anterior de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

De acuerdo con la literatura publicada, en el ensayo pivotal (BO16216) trastuzumab y anastrozol se administraron desde el día 1. No hubo restricciones en el tiempo relativo de trastuzumab y anastrozol en la administración.

Cáncer de mama precoz

Esquema de tres veces por semana y semanal

Como un régimen de tres veces por semana la dosis de carga inicial recomendada de trastuzumab es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de trastuzumab a intervalos de tres veces semanales es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Como (dosis de carga inicial de 4 mg / kg seguido de 2 mg / kg cada semana) régimen semanal de forma concomitante con paclitaxel después de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico metastásico

Esquema de tres veces por semana

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis recomendada de mantenimiento a intervalos de tres semanales es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y el Cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CSM o CGM deben ser tratados con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMT deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; ampliar el tratamiento en CMP mas allá de un año no se recomienda.

Reducción de la dosis

De acuerdo con la literatura publicada, no se hicieron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante los periodos reversibles de mielosupresión quimioterapia – Inducida pero deben ser cuidadosamente monitoreados por las complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Consulte la ficha técnica para paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasas para obtener información sobre la reducción de la dosis o retrasos.

Si la fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) cae ≥ 10 puntos la Fracción de Eyección (FE) desde la línea base y por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más o ha desarrollado insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), la interrupción de trastuzumab se debe considerar seriamente, a menos que se considere que los beneficios para el paciente en concreto superen a los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos para evaluación por un cardiólogo y para seguimiento.

Dosis perdidas

Si el paciente olvida tomar una dosis de trastuzumab por una semana o menos, entonces la dosis de mantenimiento habitual (régimen semanal: 2 mg / kg; régimen de tres por semana: 6 mg / kg) debe administrarse lo antes posible. No espere hasta el siguiente ciclo. Dosis de mantenimiento posteriores (régimen semanal: 2 mg / kg; régimen de tres por semana: 6 mg / kg, respectivamente), deben entonces ser dadas de acuerdo con el calendario anterior.

Si el paciente pierde una dosis de trastuzumab por más de una semana, una dosis de recarga de trastuzumab debe administrarse aproximadamente más de 90 minutos (régimen semanal: 4 mg / kg; régimen 3 veces a la semana: 8 mg / kg). Dosis posteriores de mantenimiento trastuzumab (régimen semanal: 2 mg / kg; cada tres semanas régimen de 6 mg / kg, respectivamente) debe volverse a administrar (régimen semanal: todas las semanas; régimen de tres semanales cada 3 semanas) a partir de ese punto.

Poblaciones especiales

Estudios farmacocinéticos dedicados en personas mayores y personas con insuficiencia renal o hepática no se han llevado a cabo. En un análisis de farmacocinética poblacional, la edad y la insuficiencia renal no mostraron afectar a la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015008510 generado por concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.3.15., en el sentido de allegar la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, sistema de producción, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto) para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión agosto de 2014

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

3.1.3.12. VACUNA CONTRA LA VARICELA GCC INYECCIÓN

Expediente : 20099021
 Radicado : 2015123536
 Fecha : 18/09/2015
 Interesado : Biotoscana Farma S.A.
 Fabricante : Green Cross Corporation

Composición:

Cada vial contiene (0.7ml cuando se reconstituye):

Virus de Varicela atenuada viva (Cepa MAV/06).....≥1,400PFU

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra la varicela en individuos sanos, mayores de 12 meses de edad, en pacientes de alto riesgo y sus contactos sanos susceptibles.

Contraindicaciones:

Se debe posponer la administración de la vacuna en personas que sufren enfermedad febril aguda o severa. La presencia de una infección leve no es una contraindicación. La vacuna está contraindicada en pacientes que tengan un recuento total de linfocitos menor de 1200 por milímetro cúbico o que presente alguna otra evidencia de inmunodeficiencia

celular. La vacuna está contraindicada en sujetos con antecedentes de hipersensibilidad sistémica a la Neomicina, el antecedente de dermatitis por contacto con la Neomicina no constituye una contraindicación a la vacunación. La vacuna no debe administrarse por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia. La vacuna debe ser administrada inmediatamente después de reconstituida, antes de la aplicación de la vacuna deben efectuarse las precauciones adecuadas para que el alcohol y otras sustancias desinfectantes se evaporen de la piel, ya que estas sustancias pueden inactivar a los virus contenidos en la vacuna. La administración de la vacuna está contraindicada en mujeres embarazadas y además se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación. No se dispone de datos referentes a la administración de la vacuna a mujeres en periodo de lactancia.

Precauciones y Advertencias:

En caso de presentarse una reacción de tipo anafiláctica se debe iniciar el tratamiento inmediato con epinefrina (1:1.000).

Se desconoce cuanto dura la protección contra la infección por varicela después de haber sido aplicada la vacuna. Se ha reportado, sin confirmación, la transmisión de virus de la vacuna por parte de pacientes vacunados sin rash parecido al de la varicela. Por consiguiente de ser posible las personas vacunadas deben evitar acercarse a pacientes susceptibles de alto riesgo hasta por 6 semanas después de la vacunación. En los pacientes de alto riesgo se incluyen individuos inmunocomprometidos y mujeres embarazadas sin historial documentado de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa.

En caso de administración de 6-mercaptopurina, se deben discontinuar otras dosis durante por lo menos una semana antes de la vacunación y reiniciarlas por lo menos una semana después de la vacunación.

En caso de situaciones de emergencia (p. Ej., Inmunización pasiva por VZIG) la vacunación se debe realizar a menos que existan síntomas de inmunosupresión. En tales casos la vacuna debe aplicarse en las primeras 72 horas después de haber estado en contacto con la varicela.

Reacciones adversas:

En pacientes de alto riesgo, de 14 a 30 días después de la vacunación pueden aparecer erupciones pápulo vesiculares acompañadas de fiebre leve. Estas tienden a ocurrir en solo el 20% de los pacientes con leucemia linfocítica aguda. Sin embargo, el herpes zoster puede aparecer en pacientes de alto riesgo aunque su incidencia y severidad no sea más seria que la observada en pacientes infectados naturalmente.

Los eventos adversos más comunes son:

Molestias en el sitio de la inyección (dolor, inflamación y/o eritema, rash, prurito, hematoma y endurecimiento): Fiebre >102°F (39°C) oral, brote parecido a la varicela (generalizado o en el sitio de la inyección)

Interacciones:

La vacuna no se debe administrar durante por lo menos 5 meses después de transfusión sanguínea o plasmática y después de cualquier administración de inmunoglobulina anti varicela Zóster (VZIG). Después de la vacunación no se debe administrar inmunoglobulina incluida la VZIG, durante por lo menos dos meses, a no ser que los beneficios sean mayores que la vacuna misma.

No use salicilato seis semanas después de la vacunación porque se ha reportado el síndrome de Reye después de haberlo usado durante la infección natural con varicela.

Dosificación y Grupo Etario: Se debe aplicar en los primeros 30 minutos después de ser reconstituida, inyecte una única dosis de 0.5 mL por vía subcutánea.

Vía de Administración: Vía Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora 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:

Indicaciones: Inmunización activa contra la varicela en individuos sanos, mayores de 12 meses de edad, en pacientes de alto riesgo y sus contactos sanos susceptibles.

Contraindicaciones:

Se debe posponer la administración de la vacuna en personas que sufren enfermedad febril aguda o severa. La presencia de una infección leve no es una contraindicación. La vacuna está contraindicada en pacientes que tengan un recuento total de linfocitos menor de 1200 por milímetro cubico o que presente alguna otra evidencia de inmunodeficiencia celular. La vacuna está contraindicada

en sujetos con antecedentes de hipersensibilidad sistémica a la Neomicina, el antecedente de dermatitis por contacto con la Neomicina no constituye una contraindicación a la vacunación. La vacuna no debe administrarse por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia. La vacuna debe ser administrada inmediatamente después de reconstituida, antes de la aplicación de la vacuna deben efectuarse las precauciones adecuadas para que el alcohol y otras sustancias desinfectantes se evaporen de la piel, ya que estas sustancias pueden inactivar a los virus contenidos en la vacuna. La administración de la vacuna está contraindicada en mujeres embarazadas y además se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación. No se dispone de datos referentes a la administración de la vacuna a mujeres en periodo de lactancia.

Precauciones y Advertencias:

En caso de presentarse una reacción de tipo anafiláctica se debe iniciar el tratamiento inmediato con epinefrina (1:1.000).

Se desconoce cuanto dura la protección contra la infección por varicela después de haber sido aplicada la vacuna. Se ha reportado, sin confirmación, la transmisión de virus de la vacuna por parte de pacientes vacunados sin rash parecido al de la varicela. Por consiguiente de ser posible las personas vacunadas deben evitar acercarse a pacientes susceptibles de alto riesgo hasta por 6 semanas después de la vacunación. En los pacientes de alto riesgo se incluyen individuos inmunocomprometidos y mujeres embarazadas sin historial documentado de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa.

En caso de administración de 6-mercaptopurina, se deben discontinuar otras dosis durante por lo menos una semana antes de la vacunación y reiniciarlas por lo menos una semana después de la vacunación.

En caso de situaciones de emergencia (p. Ej., Inmunización pasiva por VZIG) la vacunación se debe realizar a menos que existan síntomas de inmunosupresión. En tales casos la vacuna debe aplicarse en las primeras 72 horas después de haber estado en contacto con la varicela.

Reacciones adversas:

En pacientes de alto riesgo, de 14 a 30 días después de la vacunación pueden aparecer erupciones pápulo vesiculares acompañadas de fiebre leve. Estas tienden a ocurrir en solo el 20% de los pacientes con leucemia linfocítica aguda. Sin embargo, el herpes zoster puede aparecer en pacientes de alto riesgo aunque su incidencia y severidad no sea más seria que la observada en pacientes infectados naturalmente.

Los eventos adversos más comunes son:

Molestias en el sitio de la inyección (dolor, inflamación y/o eritema, rash, prurito, hematoma y endurecimiento): Fiebre >102°F (39°C) oral, brote parecido a la varicela (generalizado o en el sitio de la inyección)

Interacciones:

La vacuna no se debe administrar durante por lo menos 5 meses después de transfusión sanguínea o plasmática y después de cualquier administración de inmunoglobulina anti varicela Zóster (VZIG). Después de la vacunación no se debe administrar inmunoglobulina incluida la VZIG, durante por lo menos dos meses, a no ser que los beneficios sean mayores que la vacuna misma.

No use salicilato seis semanas después de la vacunación porque se ha reportado el síndrome de Reye después de haberlo usado durante la infección natural con varicela.

Dosificación y Grupo Etario: Se debe aplicar en los primeros 30 minutos después de ser reconstituida, inyecte una única dosis de 0.5 mL por vía subcutánea.

Vía de Administración: Vía Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.13. ZEMAIRA®

Expediente : 20088924
 Radicado : 2015013463
 Fecha : 26/08/2015
 Interesado : Biotoscana S.A.
 Fabricante : CSL Behring LLC

Composición: Cada vial contiene 1000 mg de inhibidor de alpha1-proteinasa humana (A1-PI) en 20 mL

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para infusión

Presentaciones comerciales: Vial x 1000 mg de A1-PI/ vial x 20ml agua estéril para inyección con dispositivo de transferencia

Indicaciones: Zemaira® es un inhibidor de la alfa – proteinasa (A1 –PI) indicado para el aumento crónico y terapia de mantenimiento en adultos con deficiencia de A1 – PI y evidencia clínica de enfisema.

Zemaira® incrementa los niveles séricos antigénicos y funcionales (capacidad de anti-neutrófilo elastasa [ANEC]) y los niveles de A1 – PI en el fluido de recubrimiento epitelial del pulmón (ELF).

No están disponibles los datos clínicos que demuestren los efectos a largo plazo de la terapia de aumento crónico con Zemaira® en los pacientes.

No se ha demostrado el efecto de la terapia de aumento con Zemaira® o cualquier producto A1 –PI en las exacerbaciones pulmonares y en la progresión del enfisema por deficiencia de A1 –PI en estudios clínicos aleatorios controlados.

Zemaira no está indicado como terapia para pacientes con enfermedad pulmonar en quienes no se ha establecido deficiencia grave de A1-PI.

Contraindicaciones: Zemaira está contraindicado en pacientes con un antecedente de anafilaxia o de reacciones sistémicas graves a Zemaira o a la proteína A1 – PI.

Zemaira está contraindicado en pacientes con deficiencia de Inmunoglobulina A (IgA) con anticuerpos contra IgA, debido al riesgo de hipersensibilidad severa

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad a Otros Productos A1- PI:

Se debe tener precaución cuando se está administrando Zemaira a individuos que han experimentado anafilaxia o reacciones sistémicas graves a otro producto de A1 – PI. Si aparecen reacciones anafilácticas o anafilactoides, detenga la perfusión inmediatamente. Tenga epinefrina y otra terapia de apoyo disponible para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica aguda o anafilactoide. Zemaira está contraindicado en pacientes con antecedentes de anafilaxia o reacciones sistémicas graves a Zemaira o a la proteína A1 – PI.

Hipersensibilidad a IgA:

Zemaira puede contener cantidades en trazas de IgA. Los pacientes con deficiencia selectiva o grave de IgA pueden desarrollar anticuerpos a IgA y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo potencial de desarrollar hipersensibilidad grave y reacciones anafilácticas. Si aparecen reacciones anafilácticas o anafilactoides graves, suspenda la perfusión inmediatamente. Tenga epinefrina y otra terapia de apoyo disponible para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica aguda o anafilactoide. Zemaira está contraindicado en pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos contra IgA, debido al riesgo de hipersensibilidad grave.

Agentes Infecciosos Transmisibles:

Debido a que Zemaira se fabrica con plasma humano, esto puede conllevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos (por ejemplo, virus y teóricamente el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob [CDJ]). El riesgo de transmisión de agentes infecciosos se ha reducido por la selección de donadores de plasma expuestos anteriormente a ciertos virus, probando la presencia de ciertas infecciones por virus al presente e incluyendo etapas de inactivación/eliminación de los virus en el proceso de fabricación de Zemaira. A pesar de estas medidas, Zemaira, como otros productos hechos de plasma humano, todavía puede potencialmente contener agentes patógenos humanos, incluyendo aquéllos que todavía no se conocen o no se han identificado. Por lo tanto, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos no está totalmente eliminado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves identificadas durante el uso post-comercialización fueron reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas graves reportadas después de la administración en los estudios clínicos de Zemaira incluyeron un evento por cada sujeto por separado de bronquitis y disnea, y un evento en un solo sujeto de dolor de pecho, isquemia cerebral y convulsión. Las reacciones adversas más comunes (ARs) que aparecieron en al menos el 5% de los sujetos que recibieron Zemaira en todos los estudios clínicos fueron jaqueca, sinusitis, infección del tracto superior respiratorio, bronquitis, astenia, incremento de tos, fiebre, hemorragia en el sitio de la inyección, rinitis, dolor de garganta y vasodilatación.

Experiencia de Estudios Clínicos:

Debido a que los estudios clínicos se llevaron a cabo bajo condiciones muy variables, las tasas de las reacciones observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y es probable que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. Se llevaron a cabo cuatro estudios clínicos con Zemaira: 1) un estudio controlado, doble ciego en 44 sujetos que recibieron una dosis de 60 mg/kg ya sea de Zemaira (30 sujetos) o de Prolastin® (14 sujetos) (un producto Inhibidor de Alfa1 – Proteínasa disponible comercialmente), semanalmente por 10 semanas, seguido por una fase de etiqueta abierta en la cual 43 sujetos recibieron Zemaira semanalmente por 14 semanas; 2) un estudio de etiqueta abierta en 9 sujetos que recibieron una dosis de 60 mg/kg de Zemaira semanalmente por 26 semanas, seguido por una extensión de 7 semanas a 22 semanas; 3) un estudio cruzado, doble ciego en 18 sujetos que recibieron una dosis única de 60 mg/kg de Zemaira y una dosis única de 60 mg/kg de Prolastin; y 4) un estudio de etiqueta abierta de 19 sujetos que recibieron dosis únicas de Zemaira de 15 mg/kg (2 sujetos), 30 mg/kg (5 sujetos), 60 mg/kg (6 sujetos), o 120 mg/kg (6 sujetos). Zemaira se administró a un total de 89 sujetos en los estudios clínicos, 23 de los cuales participaron en más de 1 estudio].

La Tabla 1 resume las ARs, expresadas como eventos por sujeto por año, y el número correspondiente de ARs por perfusión, expresado como % de todas las infusiones, para cada tratamiento en los estudios clínicos de Zemaira.

Tabla 1: Reacciones Adversas Totales (ARs) y ARs Graves

	Número de Sujetos* (Evento por Sujeto-Año†)		Número de infusiones‡ (% de todas las infusiones)	
	Zemaira (n=66, SY§=28.72)	Prolastin (n=32), SY§=3.83	Zemaira (n=1296)	Prolastin (n=160)
ARs (Las AEs evaluadas por el investigador como al menos posiblemente relacionadas, o que aparecieron durante o dentro de las 72 horas después de finalizada la perfusión, o para las que la evaluación de causalidad se omitió o no se determinó).	54 (5.6)	16 (3.8)	160 (12.3)	31 (19.4)
Las ARs graves (las AEs graves evaluadas por el investigador como al menos posiblemente relacionadas, o que aparecieron durante o dentro de las 72 horas después de finalizada la perfusión, o para las que la evaluación de causalidad se omitió o no se determinó).	4 (0.2)	1 (1.0)	6 (0.5)	1 (0.6)

*Basados en sujetos únicos. Si un sujeto experimentó más de una AR, solo se contabilizó solamente una vez.

† La tasa ajustada de eventos de exposición se basó en el tiempo de exposición total presente en sujetos-años y en el número total reacciones adversas en la base de datos.

‡ Si hubo manifestaciones múltiples de ARS después de la perfusión única, solo se contabilizó uno de los eventos.

§ SY = sujeto por año.

La Tabla 2 resume las ARs que aparecieron en el 5% o más de los sujetos (>3), expresado como eventos por sujeto-año, y el número correspondiente de ARs por perfusión, expresado como el % de todas las perfusiones, para cada tratamiento en todos los estudios clínicos de Zemaira.

Tabla 2: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥5% de los Sujetos

ARs (Las AEs evaluadas por el investigador como al menos posiblemente relacionadas, o que aparecieron durante o en las 72 horas después de finalizada la perfusión, o para las que la evaluación de causalidad se omitió o no se determinó).	Número de Sujetos* (Eventos por Sujeto-Año†)		Número de perfusiones‡ (% de todas las perfusiones)	
	Zemaira (n=66, SY§=28.72)	Prolastin (n=32), SY§=3.83	Zemaira (n=1296)	Prolastin (n=160)
Jaquaca	13 (0.7)	5 (1.3)	19 (1.5)	5 (3.1)
Sinusitis	10 (0.5)	1 (0.3)	13 (1.0)	1 (0.6)
Infección del Tracto Respiratorio Superior	10 (0.4)	1 (0.3)	10 (0.8)	1 (0.6)
Bronquitis				
Astenia	5 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.5)	0 (0.0)
Aumento de Tos	5 (0.2)	2 (0.5)	5 (0.4)	2 (1.3)
Fiebre	5 (0.2)	1 (0.5)	5 (0.4)	2 (1.3)
Hemorragia en el sitios de inyección	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
Rinitis	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
Dolor de Garganta	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
Vasodilatación	4 (0.1)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)

*Basados en sujetos únicos. Si un sujeto experimentó más de una AR del mismo tipo, solo se contabilizó solamente una vez.

† La tasa ajustada de eventos de exposición se basó en el tiempo de exposición total presente en sujetos-años y en el número total de reacciones adversas en la base de datos.

‡ Si hubo manifestaciones múltiples de ARS después de la perfusión única, solo se contabilizó uno de los eventos.

§ SY = sujeto por año.

SE observó enfermedad pulmonar intersticial difusa en un análisis de rayos-x de rutina de un sujeto en la Semana 24. No se pudo determinar la causalidad.

En un análisis en retrospectivo, durante el segmento ciego de 10 semanas del estudio clínico de 24 semanas, 6 sujetos (20%) de los 30 tratados con Zemaira tuvieron un total de 7 exacerbaciones de su enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Nueve sujetos (64%) de los 14 tratados con Prolastin tuvieron un total de 11 exacerbaciones de su EPOC. Las diferencias observadas entre los grupos fue 44% (el intervalo de confianza de 95% [CI] desde 8% al 70%). Durante todo el periodo de tratamiento de 24 semanas, de los 30 sujetos en el grupo de tratamiento con Zemaira, 7 sujetos (23%) tuvieron un total de 11 exacerbaciones de su EPOC.

En el estudio doble ciego de 24 semanas, los sujetos tratados con Zemaira se probaron para HAV, HBV, HCV, HIV y parvovirus B19 (B19V), y no se observó evidencia de transmisión de virus.

Inmunogenicidad:

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de Inmunogenicidad. No se han detectado anticuerpos anti-A1 PI en los estudios clínicos de Zemaira®. La detección de la formación de anticuerpos depende ampliamente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de anticuerpo (incluyendo la neutralización del anticuerpo) en un ensayo positivamente se puede influenciar por varios factores incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de las muestras, medicamentos concomitantes, y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a Zemaira® con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede llevar a errores.

Experiencia Post-comercialización:

Debido a que el reporte post-comercialización de las reacciones adversas es voluntario y de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia de esas reacciones o establecer una relación causal con la exposición al producto.

La Tabla 3 enlista las ARs que se han identificado durante el uso posterior a la comercialización de Zemaira®. Esta lista no incluye las reacciones ya reportadas anteriormente en los estudios clínicos con Zemaira®.

Tabla 3: ARs Reportadas Durante el Uso Post-comercialización de Zemaira®	
Sistema de Clasificación de Órganos	Término Preferido / Síntomas
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Dolor en ganglio linfático
Trastornos gastrointestinales	Náuseas
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Escalofríos, reacciones en el sitio de perfusión, hinchazón facial, peri-orbital, del labio y de las extremidades
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, taquicardia, hipotensión, confusión, síncope, disminución del consumo de oxígeno, edema faríngeo.
Trastornos del sistema nervioso	Hipostesia, parestesia
Trastornos de la piel	Hiperhidrosis, prurito, erupción incluyendo urticaria exfoliativa y generalizada
Trastornos vasculares	Bochornos

Interacciones: N.A.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Zemaira es de 60 mg/kg de peso corporal administrado una vez a la semana. No se han llevado a cabo estudios del rango de dosis utilizando los criterios principales de eficacia en Zemaira ni en ningún producto A1 – P1.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015006602 generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2015, numeral 3.1.3.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto ZM-001

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2015, numeral 3.1.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 1000 mg de inhibidor de alpha1-proteinasa humana (A1-PI) en 20 mL

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para infusión

Presentaciones comerciales: Vial x 1000 mg de A1-PI/ vial x 20ml agua estéril para inyección con dispositivo de transferencia

Indicaciones: (Del Documento) Zemaira® es un inhibidor de la alfa – proteínasa (A1 –PI) indicado para el aumento crónico y terapia de mantenimiento en adultos con deficiencia de A1 – PI y evidencia clínica de enfisema.

Zemaira® incrementa los niveles séricos antigénicos y funcionales (capacidad de anti-neutrófilo elastasa [ANEC]) y los niveles de A1 – PI en el fluido de recubrimiento epitelial del pulmón (ELF).

No están disponibles los datos clínicos que demuestren los efectos a largo plazo de la terapia de aumento crónico con Zemaira® en los pacientes.

No se ha demostrado el efecto de la terapia de aumento con Zemaïra® o cualquier producto A1 –PI en las exacerbaciones pulmonares y en la progresión del enfisema por deficiencia de A1 –PI en estudios clínicos aleatorios controlados.

Zemaïra no está indicado como terapia para pacientes con enfermedad pulmonar en quienes no se ha establecido deficiencia grave de A1-PI.

Contraindicaciones: (Del Documento) Zemaïra está contraindicado en pacientes con un antecedente de anafilaxia o de reacciones sistémicas graves a Zemaïra o a la proteína A1 – PI.

Zemaïra está contraindicado en pacientes con deficiencia de Inmunoglobulina A (IgA) con anticuerpos contra IgA, debido al riesgo de hipersensibilidad severa

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad a Otros Productos A1- PI:

Se debe tener precaución cuando se está administrando Zemaïra a individuos que han experimentado anafilaxia o reacciones sistémicas graves a otro producto de A1 – PI. Si aparecen reacciones anafilácticas o anafilactoides, detenga la perfusión inmediatamente. Tenga epinefrina y otra terapia de apoyo disponible para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica aguda o anafilactoide. Zemaïra está contraindicado en pacientes con antecedentes de anafilaxia o reacciones sistémicas graves a Zemaïra o a la proteína A1 – PI.

Hipersensibilidad a IgA:

Zemaïra puede contener cantidades en trazas de IgA. Los pacientes con deficiencia selectiva o grave de IgA pueden desarrollar anticuerpos a IgA y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo potencial de desarrollar hipersensibilidad grave y reacciones anafilácticas. Si aparecen reacciones anafilácticas o anafilactoides graves, suspenda la perfusión inmediatamente. Tenga epinefrina y otra terapia de apoyo disponible para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica aguda o anafilactoide. Zemaïra está contraindicado en pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos contra IgA, debido al riesgo de hipersensibilidad grave.

Agentes Infecciosos Transmisibles:

Debido a que Zemaïra se fabrica con plasma humano, esto puede conllevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos (por ejemplo, virus y teóricamente el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob [CDJ]). El riesgo de transmisión de agentes infecciosos se ha reducido por la selección de donadores de plasma expuestos anteriormente a ciertos virus, probando la presencia de ciertas infecciones por virus al presente e incluyendo etapas de inactivación/eliminación de los virus en el proceso de fabricación de Zemaïra. A pesar de estas medidas,

Zemaira, como otros productos hechos de plasma humano, todavía puede potencialmente contener agentes patógenos humanos, incluyendo aquéllos que todavía no se conocen o no se han identificado. Por lo tanto, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos no está totalmente eliminado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves identificadas durante el uso post-comercialización fueron reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas graves reportadas después de la administración en los estudios clínicos de Zemaira incluyeron un evento por cada sujeto por separado de bronquitis y disnea, y un evento en un solo sujeto de dolor de pecho, isquemia cerebral y convulsión. Las reacciones adversas más comunes (ARs) que aparecieron en al menos el 5% de los sujetos que recibieron Zemaira en todos los estudios clínicos fueron jaqueca, sinusitis, infección del tracto superior respiratorio, bronquitis, astenia, incremento de tos, fiebre, hemorragia en el sitio de la inyección, rinitis, dolor de garganta y vasodilatación.

Experiencia de Estudios Clínicos:

Debido a que los estudios clínicos se llevaron a cabo bajo condiciones muy variables, las tasas de las reacciones observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y es probable que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Se llevaron a cabo cuatro estudios clínicos con Zemaira: 1) un estudio controlado, doble ciego en 44 sujetos que recibieron una dosis de 60 mg/kg ya sea de Zemaira (30 sujetos) o de Prolastin® (14 sujetos) (un producto Inhibidor de Alfa1 – Proteinasa disponible comercialmente), semanalmente por 10 semanas, seguido por una fase de etiqueta abierta en la cual 43 sujetos recibieron Zemaira semanalmente por 14 semanas; 2) un estudio de etiqueta abierta en 9 sujetos que recibieron una dosis de 60 mg/kg de Zemaira semanalmente por 26 semanas, seguido por una extensión de 7 semanas a 22 semanas; 3) un estudio cruzado, doble ciego en 18 sujetos que recibieron una dosis única de 60 mg/kg de Zemaira y una dosis única de 60 mg/kg de Prolastin; y 4) un estudio de etiqueta abierta de 19 sujetos que recibieron dosis únicas de Zemaira de 15 mg/kg (2 sujetos), 30 mg/kg (5 sujetos), 60 mg/kg (6 sujetos), o 120 mg/kg (6 sujetos). Zemaira se administró a un total de 89 sujetos en los estudios clínicos, 23 de los cuales participaron en más de 1 estudio].

La Tabla 1 resume las ARs, expresadas como eventos por sujeto por año, y el número correspondiente de ARs por perfusión, expresado como % de todas las infusiones, para cada tratamiento en los estudios clínicos de Zemaira.

Tabla 1: Reacciones Adversas Totales (ARs) y ARs Graves

	Número de Sujetos* (Evento por Sujeto-Año†)		Número de infusiones‡ (% de todas las infusiones)	
	Zemaira (n=66, SY§=28.72)	Prolastin (n=32), SY§=3.83	Zemaira (n=1296)	Prolastin (n=160)
ARs (Las AEs evaluadas por el investigador como al menos posiblemente relacionadas, o que aparecieron durante o dentro de las 72 horas después de finalizada la perfusión, o para las que la evaluación de causalidad se omitió o no se determinó).	54 (5.6)	16 (3.8)	160 (12.3)	31 (19.4)
Las ARs graves (las AEs graves evaluadas por el investigador como al menos posiblemente relacionadas, o que aparecieron durante o dentro de las 72 horas después de finalizada la perfusión, o para las que la evaluación de causalidad se omitió o no se determinó).	4 (0.2)	1 (1.0)	6 (0.5)	1 (0.6)

*Basados en sujetos únicos. Si un sujeto experimentó más de una AR, solo se contabilizó solamente una vez.

† La tasa ajustada de eventos de exposición se basó en el tiempo de exposición total presente en sujetos-años y en el número total reacciones adversas en la base de datos.

‡ Si hubo manifestaciones múltiples de ARS después de la perfusión única, solo se contabilizó uno de los eventos.

§ SY = sujeto por año.

La Tabla 2 resume las ARs que aparecieron en el 5% o más de los sujetos (>3), expresado como eventos por sujeto-año, y el número correspondiente de ARs por perfusión, expresado como el % de todas las perfusiones, para cada tratamiento en todos los estudios clínicos de Zemaira.

Tabla 2: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥5% de los Sujetos

ARs (Las AEs evaluadas por el investigador como al menos posiblemente relacionadas, o que aparecieron durante o en las 72 horas después de finalizada la perfusión, o para las que la evaluación de causalidad se omitió o no se determinó).	Número de Sujetos* (Eventos por Sujeto-Año†)		Número de perfusiones‡ (% de todas las perfusiones)	
	Zemaira (n=66, SY§=28.72)	Prolastin (n=32), SY§=3.83	Zemaira (n=1296)	Prolastin (n=160)
Jaqueca	13 (0.7)	5 (1.3)	19 (1.5)	5 (3.1)
Sinusitis	10 (0.5)	1 (0.3)	13 (1.0)	1 (0.6)
Infección del Tracto Respiratorio Superior	10 (0.4)	1 (0.3)	10 (0.8)	1 (0.6)
Bronquitis				
Astenia	5 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.5)	0 (0.0)
Aumento de Tos	5 (0.2)	2 (0.5)	5 (0.4)	2 (1.3)
Fiebre	5 (0.2)	1 (0.5)	5 (0.4)	2 (1.3)
Hemorragia en el sitios de inyección	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
Rinitis	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
Dolor de Garganta	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
Vasodilatación	4 (0.1)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)

*Basados en sujetos únicos. Si un sujeto experimentó más de una AR del mismo tipo, solo se contabilizó solamente una vez.

† La tasa ajustada de eventos de exposición se basó en el tiempo de exposición total presente en sujetos-años y en el número total de reacciones adversas en la base de datos.

‡ Si hubo manifestaciones múltiples de ARS después de la perfusión única, solo se contabilizó uno de los eventos.

§ SY = sujeto por año.

SE observó enfermedad pulmonar intersticial difusa en un análisis de rayos-x de rutina de un sujeto en la Semana 24. No se pudo determinar la causalidad.

En un análisis en retrospectivo, durante el segmento ciego de 10 semanas del estudio clínico de 24 semanas, 6 sujetos (20%) de los 30 tratados con Zemaira tuvieron un total de 7 exacerbaciones de su enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Nueve sujetos (64%) de los 14 tratados con Prolastin tuvieron un total de 11 exacerbaciones de su EPOC. Las diferencias observadas entre los grupos fue 44% (el intervalo de confianza de 95% [CI] desde 8% al 70%). Durante todo el periodo de tratamiento de 24 semanas, de los 30 sujetos en el grupo de tratamiento con Zemaira, 7 sujetos (23%) tuvieron un total de 11 exacerbaciones de su EPOC.

En el estudio doble ciego de 24 semanas, los sujetos tratados con Zemaira se probaron para HAV, HBV, HCV, HIV y parvovirus B19 (B19V), y no se observó evidencia de transmisión de virus.

Inmunogenicidad:

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de Inmunogenicidad. No se han detectado anticuerpos anti-A1 PI en los estudios clínicos de Zemaira®. La detección de la formación de anticuerpos depende ampliamente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de anticuerpo (incluyendo la neutralización del anticuerpo) en un ensayo positivamente se puede influenciar por varios factores incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de las muestras, medicamentos concomitantes, y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a Zemaira® con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede llevar a errores.

Experiencia Post-comercialización:

Debido a que el reporte post-comercialización de las reacciones adversas es voluntario y de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia de esas reacciones o establecer una relación causal con la exposición al producto.

La Tabla 3 enlista las ARs que se han identificado durante el uso posterior a la comercialización de Zemaira®. Esta lista no incluye las reacciones ya reportadas anteriormente en los estudios clínicos con Zemaira®.

Sistema de Clasificación de Órganos	Término Preferido / Síntomas
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Dolor en ganglio linfático
Trastornos gastrointestinales	Náuseas
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Escalofríos, reacciones en el sitio de perfusión, hinchazón facial, peri-orbital, del labio y de las extremidades
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, taquicardia, hipotensión, confusión, síncope, disminución del consumo de oxígeno, edema faríngeo.
Trastornos del sistema nervioso	Hipostesia, parestesia
Trastornos de la piel	Hiperhidrosis, prurito, erupción incluyendo urticaria exfoliativa y generalizada
Trastornos vasculares	Bochornos

Interacciones: N.A.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Zemaira es de 60 mg/kg de peso corporal administrado una vez a la semana. No se han llevado a cabo estudios del rango de dosis utilizando los criterios principales de eficacia en Zemaira ni en ningún producto A1 – PI.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión ZM-001, para el producto de la referencia.

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

3.1.3.14. HYQVIA 100 mg/mL

Expediente : 20091369
 Radicado : 2015041456
 Fecha : 2015/04/07
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
 Fabricante : Baxter S.A.

Composición:

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

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento sustitutivo en adultos (≥ 18 años) en síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- Hipogammaglobulinemia y agammaglobulinemia congénitas
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencia combinada grave

Déficits de las subclases de IgG con infecciones recurrentes

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

Contraindicaciones:

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

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

Hipersensibilidad sistémica a la hialuronidasa o a hialuronidasa humana recombinante.

No debe administrarse de forma intravenosa.

Precauciones y Advertencias:

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

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

Debe seguirse la velocidad de perfusión recomendada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

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

Inmunoglobulina humana normal:

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

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

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción de hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso: Parestesias, temblor

Trastornos cardíacos: Taquicardia

Trastornos vasculares: Rubefacción, palidez, frialdad periférica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea

Trastornos gastrointestinales: Parestesia oral

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

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

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

Exploraciones complementarias: Alanina aminotransferasa elevada

Hialuronidasa humana recombinante:

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

Anticuerpos frente a la hialuronidasa humana recombinante:

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Las reacciones locales observadas durante el estudio clínico incluyeron hinchazón leve (presente en la mayoría de las perfusiones) debido a la gran cantidad de volúmenes perfundidos, pero en general ésta no se consideró una reacción adversa a menos que

causara malestar. Solo dos casos de reacciones adversas locales fueron graves: dolor en el lugar de perfusión e hinchazón en la zona de perfusión.

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

Población pediátrica:

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

Interacciones:

Vacunas elaboradas con virus vivos atenuados:

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

Interferencia con pruebas serológicas

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

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

Esquema de administración de HyQvia		
Hialuronidasa humana recombinante	Inmunoglobulina humana normal 10%	
Volumen (ml)	Gramos de proteína	Volumen (ml)
1,25	2,5	25

2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Posología:

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

Pacientes a los que nunca se ha administrado tratamiento con inmunoglobulina:

La dosis necesaria para conseguir una concentración mínima de 6 g/l es del orden de 0,4-0,8 g/kg/mes.

El intervalo entre dosis para mantener unos niveles estables varía entre 2 y 4 semanas.

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

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

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada de forma intravenosa:

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

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada de forma subcutánea:

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

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

Población pediátrica:

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

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015008554 del 10 de agosto de 2015 generado por concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.3.6 para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.3.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

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

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento sustitutivo en adultos (≥ 18 años) en síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- **Hipogammaglobulinemia y agammaglobulinemia congénitas**
- **Inmunodeficiencia variable común**
- **Inmunodeficiencia combinada grave**

Déficits de las subclases de IgG con infecciones recurrentes

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA
Hipersensibilidad sistémica a la hialuronidasa o a hialuronidasa humana recombinante.
No debe administrarse de forma intravenosa.

Precauciones y Advertencias:

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

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

Debe seguirse la velocidad de perfusión recomendada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

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

Inmunoglobulina humana normal:

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

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

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción de hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso: Parestesias, temblor

Trastornos cardíacos: Taquicardia

Trastornos vasculares: Rubefacción, palidez, frialdad periférica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea

Trastornos gastrointestinales: Parestesia oral

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

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

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

Exploraciones complementarias: Alanina aminotransferasa elevada

Hialuronidasa humana recombinante:

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

Anticuerpos frente a la hialuronidasa humana recombinante:

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Las reacciones locales observadas durante el estudio clínico incluyeron hinchazón leve (presente en la mayoría de las perfusiones) debido a la gran cantidad de

volúmenes perfundidos, pero en general ésta no se consideró una reacción adversa a menos que causara malestar. Solo dos casos de reacciones adversas locales fueron graves: dolor en el lugar de perfusión e hinchazón en la zona de perfusión.

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

Población pediátrica:

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

Interacciones:

Vacunas elaboradas con virus vivos atenuados:

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

Interferencia con pruebas serológicas

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

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

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

Posología:

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

Pacientes a los que nunca se ha administrado tratamiento con inmunoglobulina: La dosis necesaria para conseguir una concentración mínima de 6 g/l es del orden de 0,4-0,8 g/kg/mes.

El intervalo entre dosis para mantener unos niveles estables varía entre 2 y 4 semanas.

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

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

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada de forma intravenosa:

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

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada de forma subcutánea:

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

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

Población pediátrica:

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

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

3.1.3.15. ENOXPAR® INYECTABLE

Expediente : 20099025
 Radicado : 2015123605
 Fecha : 18/09/2015
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 0.2 mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica equivalente a 2000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.4 mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica equivalente a 4000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.6 mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica equivalente a 6000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.8 mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica equivalente a 8000 U.I (10%)

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

Indicaciones: Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular, hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ECV hemorrágico reciente.

Precauciones y Advertencias:

No administré el fármaco por vía intramuscular.

El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis. Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

- **General:** Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser intercambiadas unidad por unidad, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en farmacocinética y actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.
- **Hemorragias:** Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si el sangrado ocurre, el origen de la hemorragia deberá ser investigado e instituido el tratamiento apropiado. Debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como hemostasis alterada antecedentes de úlcera péptica, evento cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente, uso concomitante con medicamentos que alteren la hemostasis, antecedente de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis, en procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea.

- **Hemorragias en ancianos:** Los ancianos pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado, con rangos de dosis terapéuticas. Realizar un cuidadoso control clínico.
- **Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas:** Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.
- **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.
- **Peso corporal:** En mujeres de bajo peso (<45Kg) y hombres de bajo peso (<57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.
- **Trombocitopenia inducida por heparina:** Monitoreo de plaquetas: La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.
- **Pruebas de laboratorio:** A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado). Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.
- **Anestesia espinal y/o epidural:** Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece

incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/ analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/ espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.

- Procedimiento de resvascularización coronaria percutánea: Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.
- Embarazo y lactancia: Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.
- Otros: El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han

provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.

- **Trombocitopenia:** Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.

- **Reacciones locales:** Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.

- **Otras:** Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilactoideas. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.

- **Reacciones que requieren atención médica:** Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.

- **Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas:** Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones: No mezclar con otros productos

Dosificación y Grupo Etario:

- **Profilaxis de la enfermedad tromboembólica de origen venoso, en particular cuando puede estar asociada con cirugía general y ortopédica:** En pacientes con un riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o de 40 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico

- En cirugía ortopédica.

Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días. En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con

40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

- Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día, vía subcutánea. El tratamiento con la enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: La enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día. El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).

- Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

- Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una Sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.

• Insuficiencia renal: Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina ≥ 30 mL/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica ésta incrementada significativamente en este grupo de pacientes.

• Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Vía de Administración: Solucion inyectable

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda allegar información sobre caracterización y la determinación de impurezas y riesgo de inmunogenicidad, generado por la interacción de la heparina de bajo peso molecular con el factor PF4.

3.1.3.16. COFACT

Expediente : 20097563
 Radicado : 2015109390
 Fecha : 24/08/2015
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S.
 Fabricante : Sanquin Blood Supply

Composición:

Ingredientes	Unidades	Cantidad
--------------	----------	----------

<u>Activos</u>			
Factor de Coagulación II	(U.I.)/mL	14-35	
Factor de Coagulación VII	(U.I.)/mL	7-20	
Factor de Coagulación IX	(U.I.)/mL	25	
Factor de Coagulación X	(U.I.)/mL	14-35	

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Presentaciones:

- Vial por 10 mL (Factor IX 250 UI)
- Vial por 20 mL (Factor IX 500 UI)

Indicaciones:

- Tratamiento de la hemorragia y profilaxis perioperatoria de la hemorragia en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, así como la deficiencia causada por el tratamiento con antagonistas de vitamina K, o en caso de sobredosificación de antagonistas de vitamina K, cuando se requiere la corrección rápida de la deficiencia.

- Tratamiento de la hemorragia y profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, cuando el producto específico purificado factor de coagulación no está disponible.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las Sustancias Activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: Debe buscarse el consejo de un especialista con experiencia en el manejo de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Cofact sólo debe utilizarse cuando sea necesario, como hemorragia grave o cirugía de emergencia rápida o en corrección de los niveles del complejo de protrombina. En otros casos, la reducción de la dosis del antagonista de la vitamina K o la administración de vitamina K es generalmente suficiente.

Los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K pueden tener un estado hipercoagulable subyacente y la infusión de complejo de protrombina humana puede exacerbar esto.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, el producto del factor de coagulación específico debe ser utilizado cuando esté disponible.

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, la inyección / perfusión debe interrumpirse inmediatamente. En caso de shock, debe seguirse el tratamiento médico estándar para manejo del shock.

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el cribado de las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB, VHC y para el VHA sin envoltura virus. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a otros virus no envueltos tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo la anemia hemolítica).

La vacunación apropiada (hepatitis A y B) se debe considerar para los pacientes que reciben regularmente productos de complejos de protrombina derivados del plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que Cofact se administre a un paciente, el nombre y número de lote del producto se registren con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Existe el riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada, cuando los pacientes con deficiencia congénita o adquirida se tratan con complejo de protrombina humana en particular con dosis repetidas. El riesgo puede ser mayor en el tratamiento de la deficiencia de factor VII aislado, ya que los otros factores de coagulación dependientes de la vitamina K, con vidas medias más prolongadas, se pueden acumular con niveles considerablemente más altos de lo normal.

Los pacientes a quienes se administra el complejo de protrombina humana deben ser observados de cerca para detectar signos o síntomas de coagulación intravascular o trombosis. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, el monitoreo cercano debe ser cuidadoso al administrar el complejo de protrombina humana a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes postoperatorios, recién nacidos o pacientes en riesgo de eventos tromboembólicos o

coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento debe ser sopesado contra los riesgos de estas complicaciones. No están disponibles los datos sobre el uso de Cofact en caso de hemorragia perinatal en el recién nacido debido a la deficiencia de vitamina K.

Sobredosificación:

El uso de altas dosis de productos de complejo de protrombina humana se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. Por lo tanto, en el caso de sobredosis, el riesgo de desarrollo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada es mayor.

Reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico:

La terapia de reemplazo rara vez puede conducir a la formación de anticuerpos circulantes que inhiban uno o más de los factores de complejo de protrombina humana. Si se produce tal inhibición, la condición se manifestará como una pobre respuesta clínica.

Las reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico han sido muy raramente observadas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

No se ha observado aumento de la temperatura del cuerpo.

Trastornos vasculares:

Hay riesgo de episodios tromboembólicos tras la administración de complejo de protrombina humana.

Interacciones: Los complejos de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K; no hay interacciones con otros medicamentos que sean conocidas.

Dosificación y Grupo Etario:

Sólo se dan a continuación pautas de dosificación generales. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación. La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la enfermedad, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

La cantidad y la frecuencia de administración deben ser calculadas sobre una base individual del paciente. Los intervalos de dosificación deben adaptarse a la diferente vida media en circulación de los diferentes factores de coagulación del complejo de protrombina. Los Requerimientos de dosis individuales sólo pueden ser identificados sobre la base de las determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos individuales

de los factores de coagulación o en las pruebas globales de los niveles de complejo de protrombina (tiempo de protrombina, INR), y el seguimiento continuo de la situación clínica del paciente.

En caso de intervenciones de cirugía, es esencial una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de ensayos de coagulación (ensayos específicos de factores de la coagulación y / o pruebas globales para los niveles de complejo de protrombina).

Dosificación para hemorragia y profilaxis perioperatoria de la hemorragia durante el tratamiento con antagonistas de vitamina K:

La dosis dependerá de la INR antes del tratamiento, el INR objetivo y el peso corporal. En las siguientes tablas se dan dosis aproximadas necesarias para la corrección de INR en los diferentes niveles iniciales de INR.

Las tablas de dosis representan pautas de dosificación generales únicos que no pueden reemplazar la evaluación individual de la dosis para cada paciente individual y un estrecho seguimiento de INR y otros parámetros de coagulación durante la terapia (ver cuadro en resumen farmacológico).

Las dosis se calculan basándose en la concentración de factor IX en Cofact, debido a su vida media relativamente corta y bajo rendimiento después de la infusión, en comparación con los otros factores de coagulación en PCC. Se supone que una concentración media plasmática de factor IX $\geq 30\%$ es suficiente para alcanzar un INR de $2,1 \leq$ y $\geq 60\%$ para alcanzar un INR de $1,5 \leq$. Las cantidades calculadas se redondean en múltiplos de 10 mL y se establece un límite superior de 60 o 100 ml en total (ver tablas anteriores). Los valores de INR objetivo son recomendados por la Federación Holandesa de Servicios de Trombosis y son del mismo orden que las recomendaciones Inglesas y alemanas.

La corrección de la deficiencia de la hemostasia inducida por antagonistas de la vitamina K persiste durante aproximadamente 6-8 horas. Sin embargo, los efectos de la vitamina K, si se administra de forma simultánea, se consiguen por lo general dentro de 4-6 horas. Por lo tanto, no suele ser necesario un tratamiento repetido con complejo de protrombina humana cuando se ha administrado la vitamina K.

El seguimiento de INR durante el tratamiento es obligatorio, a medida que estas recomendaciones son empíricas y la recuperación y duración del efecto pueden variar.

Dosificación para la hemorragia y profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, cuando el producto específico purificado factor de coagulación no está disponible:

La dosis requerida calculada para el tratamiento se basa en el hallazgo empírico de que aproximadamente 1 UI de factor VII o factor IX por kg de peso corporal aumenta el factor de plasma VII o actividad IX, respectivamente, en 0,01 UI / ml, 1 UI de factor II o X por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor II o X en 0,02 y 0,017 UI / ml, respectivamente.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para cada factor. La actividad en el plasma de un factor de coagulación específico se expresa como un porcentaje

(referido al plasma normal) o en Unidades Internacionales (referido al estándar internacional para el factor de coagulación específico).

Una Unidad Internacional (UI) de una actividad de factor de coagulación es equivalente a la cantidad en 1 mL de plasma humano normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosis necesaria de factor X se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor de X por kg de peso corporal incrementa la actividad de plasma del factor X por 0.017 UI / mL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x deseaban el factor X subida (UI / ml) x 60
Donde 60 (ml / kg) es el recíproco de la recuperación estimado.

El grupo etario pertenece a la población en general, teniendo especial cuidado en la administración a pacientes embarazadas o pacientes pediátricos.

Vía de Administración: Vía intravenosa - IV

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 12/2011

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización completa de acuerdo con los estándares farmacopeicos (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto, entre otros) y el método de fabricación para este producto en específico.

Por último, la Sala considera que se debe allegar pruebas de inmunogenicidad, incluyendo la validación de las metodologías analíticas utilizadas, y experiencia post comercialización e informes periódicos de seguridad.

3.1.3.17. NEULASTIM® SOLUCION INYECTABLE 6 mg/0.6 mL

Expediente : 19959519
Radicado : 2015040254
Fecha : 2015/04/01

Interesado : Amgen Manufacturing Limited

Composición: Cada jeringa prellenada con 0,6 mL contiene 6 mg de pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas en E. Coli o a los excipientes.

El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto acerca de las siguientes modificaciones, solicitada por el interesado mediante escrito No. 2015040254 de 01/04/2015:

1. Adición de presentación comercial en Kit
2. Adición de acondicionador secundario en el exterior
3. Adición de artes de envase y empaque
4. Adición de instrucciones de uso
5. Adición de inserto
6. Aprobación de información para prescribir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del mismo.

3.1.3.18. TYSABRI®

Expediente : 20006016
 Radicado : 2015077911
 Fecha : 2015/06/19
 Interesado : Biogen Idec Limited

Composición: Cada vial con 15 mL de concentrado para infusión contiene 300 mg de natalizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Tysabri está indicado como una terapia modificadora para enfermedad única en esclerosis múltiple altamente activa recaída y remitente para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con una alta actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un beta-interferón.
- Pacientes con una esclerosis múltiple rápidamente evolutiva remitente.
- Pacientes con una alta actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un beta-interferón.
- Pacientes con una esclerosis múltiple rápidamente evolutiva

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Natalizumab o a alguno de los excipientes. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. (PML). Pacientes con riesgo aumentado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo los que están recibiendo actualmente terapias inmunosupresoras o aquellos inmunocomprometidos por terapias previas, por ejemplo: mitoxantrona, ciclofosfamida). Combinación con beta-interferón o acetato de glatiramer. Enfermedades malignas conocidas, excepto pacientes con carcinoma cutáneo de células basales. Niños y adolescentes.

El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto acerca de las siguientes modificaciones, solicitada por el interesado mediante escrito No. 2015077911 de 19/06/2015:

1. Aprobar la variación 060 (aprobada por EMA) consistente en la inclusión de un fabricante alternativo del IFA: solicitan como fabricante adicional del IFA a Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS con domicilio en Idec ALLÉ 1 DK 3400 Hillerød Dinamarca (el cual figura como acondicionador)
2. Adición de empaquetador secundario: Enestia Belgium N.V. / SA con domicilio en Hamont-Achel, Bélgica.
3. Cambio en el proceso de fabricación del IFA variación 055 (aprobada por EMA) donde se cambia el paso de microfiltración a centrifugación, con la consecuente actualización de especificaciones del producto terminado.
4. Notificación de cambio menor en el aspecto de la tapa “flip off” del sistema de cierre del envase del producto terminado de tapa azul brillante con leyenda grabada en superficie a tapa azul mate sin leyenda grabada en superficie.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios

de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.19. FANHDI 1000 U.I.

Expediente : 20022505
Radicado : 2015074294
Fecha : 2015/06/11
Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Factor VIII (Proteínas Totales) 1000,00000 IU VIAL

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de Factor VIII debido a la hemofilia A.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, úsese bajo estricta vigilancia médica. Advertencias: en caso de aparecer reacciones alérgicas o anafilácticas deberá suspender inmediatamente la infusión (deben seguir las pautas de tratamiento del shock). Después de la administración repetida de concentrados de factor viii humano, debe determinarse el nivel de inhibidores en plasma. Cuando se administren medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no puede excluirse totalmente la posible transmisión de agentes infecciosos. Esto hace referencia también a los patógenos de naturaleza desconocida.

Para reducir el riesgo de transmisión de estos agentes, se realiza una selección de donantes y donaciones mediante medidas adecuadas y se incluyen procedimientos de inactivación y/o eliminación de virus en el proceso de producción. En todos los pacientes que reciban fanhdi deben considerarse las pautas de vacunación indicadas para los sujetos que reciban medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos. Posología: la dosis y duración del tratamiento con fanhdi debe ajustarse según las necesidades individuales del paciente. La dosis necesaria puede calcularse utilizando la siguiente fórmula como guía: no. De unidades de factor VIII requeridas (U.I.) = peso corporal (kg) x incremento deseado x 0.5 (de Factor VIII (%)).

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre la siguiente modificación de Registro Sanitario del producto de la referencia la cual corresponde al Incremento de volumen inicial del plasma humano utilizado como material de partida en el proceso de fraccionamiento de 3400 +/- 300L a 6800 +/- 600L; aumentando de este modo la capacidad del fraccionamiento de Instituto Grifols S.A.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.20. XYNTHA

Expediente : 20005016
Radicado : 2015067338
Fecha : 28/05/2015
Interesado : Pfizer S.A.S.

Principio Activo: Moroctocog Alfa (Factor VIII de coagulación recombinante) (Exceso 15-17%: 578 UI) 500 UI Vial

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo a (deficiencia congénita del factor viii o hemofilia clásica). Xyntha® no contiene el factor Von Willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones y advertencias: Pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a proteínas de hámster. Igual que con todos los productos de proteínas que se administran por vía intravenosa, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad alérgica.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre la siguiente modificación de Registro Sanitario del producto de la referencia la cual corresponde a la inclusión de Swedish Orphan Biovitrum AB (SOBI) con domicilio en Strandbergsgatan 49, SROCHOLM, 11276, Sweden, como fabricante del working cell bank.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. VESOMNI® (SOLIFENACINA SUCCINATO + TAMSULOSINA CLORHIDRATO- 6 mg/0.4 mg)

Expediente : 20097586
Radicado : 2015109591
Fecha : 24/08/2015
Interesado : Astellas Pharma US, Inc
Fabricante : Astellas Pharma Technologies Inc.

Composición: Cada tableta contiene solifenacina succinato + tamsulosina clorhidrato-6mg/0.4mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas de almacenamiento moderados a severos (urgencia, frecuencia de micción incrementada) y síntomas de vaciado asociados con hiperplasia benigna prostática (HPB or BPH por las siglas en inglés para benign prostatic hiperplasia), en hombres que no están respondiendo adecuadamente a la monoterapia.

Contraindicaciones: Vesomni no puede ser usado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a alguno de los ingredientes activos o a alguno de los excipientes;
- Pacientes en hemodiálisis;
- Pacientes con insuficiencia hepática severa [Modulo 2.5, sección 3.3.3],
- Pacientes que son tratados con un inhibidor potente de citocromo P450 (CYP) 3A4 e.g ketoconazole [Módulo 2.5, sección 6.2]
- Pacientes con condiciones gastrointestinales severas (incluyendo colon megatónico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y pacientes en riesgo de padecer algunas de estas condiciones;

Pacientes con historia de hipotensión ortostática

Precauciones y advertencias:

Vesomni® debe utilizarse con precaución en pacientes con:

- insuficiencia renal grave,
- riesgo de retención urinaria,
- trastornos gastrointestinales obstructivos,
- riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida,
- hernia de hiato/reflujo gastroesofágico y/o que están tomando concurrentemente medicamentos (como bifosfonatos) que pueden causar o empeorar la esofagitis,

- neuropatía autonómica.

Se debe examinar al paciente para descartar la presencia de otras patologías que puedan causar síntomas similares a los de la hiperplasia prostática benigna.

Antes de iniciar el tratamiento con Vesomni® se deben evaluar otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se determina la presencia de una infección de las vías urinarias, se debe iniciar el tratamiento apropiado con antibióticos.

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes en pacientes con factores de riesgo, tales como síndrome de QT largo e hipopotasemia/hipocalcemia preexistentes, que son tratados con succinato de solifenacina.

Se ha notificado angioedema con obstrucción de las vías respiratorias en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina y tamsulosina. Si se presenta angioedema, se debe suspender de inmediato Vesomni® y no se debe reiniciar su administración. Deben tomarse las medidas adecuadas e iniciarse la terapia que corresponda.

Se ha notificado reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. En los pacientes que presenten reacciones anafilácticas, se debe suspender Vesomni® y se debe iniciar la terapia que corresponda y/o tomar las medidas adecuadas.

Como con otros antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa1, durante el tratamiento con tamsulosina puede presentarse una disminución de la presión arterial en casos particulares y, como consecuencia de la misma, en raras ocasiones pueden producirse síncope. A los pacientes que inician el tratamiento con Vesomni® se les debe advertir que se sientan o se acuesten ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareos, debilidad) hasta que estos hayan desaparecido.

Se ha observado el “síndrome del iris laxo intraoperatorio” (IFIS por las siglas en inglés para intraoperative floppy iris syndrome, una variante del síndrome de pupila pequeña), durante la cirugía de cataratas y glaucoma en algunos pacientes que habían recibido o recibían tratamiento con clorhidrato de tamsulosina. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la cirugía. Por lo tanto, no se recomienda el inicio de la terapia con Vesomni® en pacientes que tienen programada una cirugía de cataratas o glaucoma. La interrupción del tratamiento con Vesomni® entre 1 y 2 semanas antes de la cirugía de cataratas o glaucoma se considera anecdóticamente útil, aunque no se ha establecido el beneficio de la suspensión del tratamiento. Durante la evaluación preoperatoria, cirujanos y equipos de oftalmología deben considerar si los pacientes programados para cirugía de glaucoma o cataratas reciben o han recibido tratamiento

con Vesomni® con el fin de garantizar que se tomarán las medidas adecuadas para dar manejo al IFIS durante la cirugía.

Vesomni® debe ser usado con precaución en combinación con inhibidores moderados y leves de CYP3A4 y no se debe utilizar en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4, p. ej., ketoconazol, en pacientes que tienen un fenotipo metabolizador lento para CYP2D6 o que están utilizando inhibidores potentes de CYP2D6, p. ej., paroxetina.

Reacciones adversas:

Vesomni® puede provocar efectos anticolinérgicos no deseados (en general) de intensidad leve a moderada. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los estudios clínicos realizados para el desarrollo de Vesomni® fueron sequedad de la boca (9,5 %), seguida de estreñimiento (3,2 %) y dispepsia (incluido dolor abdominal; 2,4 %). Otros efectos no deseados frecuentes son mareos (incluido vértigo; 1,4 %), visión borrosa (1,2 %), fatiga (1,2 %) y trastorno eyaculatorio (incluida la eyaculación retrógrada 1,5 %). La retención urinaria aguda (0,3 %, poco frecuente) es la reacción adversa al medicamento más grave que se ha observado durante el tratamiento con Vesomni® en los estudios clínicos.

En la tabla que aparece a continuación, la columna “frecuencia de Vesomni®” refleja las reacciones adversas al medicamento que se han observado durante los estudios clínicos doble-ciego realizados para el desarrollo de Vesomni® (sobre la base de los informes de eventos adversos relacionados con el tratamiento que hayan notificado por lo menos dos pacientes y que se presentaron con una frecuencia superior a la del placebo en los estudios doble-ciego).

Las columnas “frecuencia de solifenacina” y “frecuencia de tamsulosina” reflejan las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas anteriormente con uno de los principios activos (solifenacina de 5 mg y 10 mg, y tamsulosina de 0,4 mg, respectivamente) que también pueden producirse al recibir Vesomni® (algunas de ellas no han sido observadas durante el programa de desarrollo clínico de Vesomni®).

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente forma: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistema, aparato y órgano (SOC)/Término preferido (TP)	Frecuencia de RAM observada durante el desarrollo de VESOMNI®	Frecuencia de RAM observada con los principios activos por separado	
		Solifenacina 5 mg y 10 mg [#]	Tamsulosina 0,4 mg [#]
Infecciones e infestaciones			

Clasificación por sistema, aparato y órgano (SOC)/Término preferido (TP)	Frecuencia de RAM observada durante el desarrollo de VESOMNI®	Frecuencia de RAM observada con los principios activos por separado	
		Solifenacina 5 mg y 10 mg [#]	Tamsulosina 0,4 mg [#]
Infección de las vías urinarias		Poco frecuente	
Cistitis		Poco frecuente	
Trastornos del sistema inmunitario			
Reacción anafiláctica		Desconocida*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito		Desconocida*	
Hiperpotasemia/hiperkalemia		Desconocida*	
Trastornos psiquiátricos			
Alucinación		Muy rara*	
Estado confusional		Muy rara*	
Delirio		Desconocida*	
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	Frecuente	Rara*	Frecuente
Somnolencia		Poco frecuente	
Disgeusia		Poco frecuente	

Clasificación por sistema, aparato y órgano (SOC)/Término preferido (TP)	Frecuencia de RAM observada durante el desarrollo de VESOMNI®	Frecuencia de RAM observada con los principios activos	observada por separado
		Solifenacina 5 mg y 10 mg [#]	Tamsulosina 0,4 mg [#]
Dolor de cabeza		Rara*	Poco frecuente
Síncope			Rara
Trastornos oculares			
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente	Desconocida*
Síndrome del iris laxo intraoperatorio (IFIS)			Desconocida**
Ojos secos		Poco frecuente	
Glaucoma		Desconocida*	
Deficiencia visual			Desconocida*
Trastornos cardíacos			
Palpitaciones		Desconocida*	Poco frecuente
<i>Torsade de Pointes</i>		Desconocida*	
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma		Desconocida*	
Fibrilación auricular		Desconocida*	Desconocida*
Arritmia			Desconocida*
Taquicardia		Desconocida*	Desconocida*
Trastornos vasculares			
Hipotensión ortostática			Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Rinitis			Poco frecuente
Sequedad nasal		Poco frecuente	
Disnea			Desconocida*
Disfonía		Desconocida*	
Epistaxis			Desconocida*
Trastornos gastrointestinales			
Sequedad de la boca	Frecuente	Muy frecuente	
Dispepsia	Frecuente	Frecuente	
Estreñimiento	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Náuseas		Frecuente	Poco frecuente
Dolor abdominal		Frecuente	
Enfermedad de reflujo gastroesofágico		Poco frecuente	

Clasificación por sistema, aparato y órgano (SOC)/Término preferido (TP)	Frecuencia de RAM observada durante el desarrollo de VESOMNI®	Frecuencia de RAM observada con los principios activos	RAM observada por separado
		Solifenacina 5 mg y 10 mg [#]	Tamsulosina 0,4 mg [#]
Diarrea			Poco frecuente
Garganta seca		Poco frecuente	
Vómitos		Rara*	Poco frecuente
Obstrucción colónica		Rara	
Retención fecal		Rara	
Íleo		Desconocida*	
Molestias abdominales		Desconocida*	
Trastornos hepatobiliares			
Trastorno del hígado		Desconocida*	
Resultados anormales en las pruebas de la función hepática		Desconocida*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito	Poco frecuente	Rara*	Poco frecuente
Piel seca		Poco frecuente	
Erupción		Rara*	Poco frecuente
Urticaria		Muy rara*	Poco frecuente
Angioedema		Muy rara*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson			Muy rara
Eritema multiforme		Muy rara*	Desconocida*
Dermatitis exfoliativa		Desconocida*	Desconocida*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Debilidad muscular		Desconocida*	
Trastornos renales y urinarios			
Retención urinaria***	Poco frecuente	Rara	
Disuria		Poco frecuente	
Insuficiencia Renal		Desconocida*	
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas			
Trastornos eyaculatorios, incluida eyaculación retrógrada y falta de eyaculación	Frecuente		Frecuente
Priapismo			Muy rara
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración			
Fatiga	Frecuente	Poco frecuente	
Edema periférico		Poco frecuente	
Astenia			Poco frecuente

#: Las RAM de la solifenacina y la tamsulosina incluidas en esta tabla son las RAM enumeradas en el resumen de las características del producto de ambos principios activos.

*: Sobre la base de las notificaciones poscomercialización. Dado que estos eventos informados de manera espontánea se obtienen de la experiencia poscomercialización a nivel mundial, la frecuencia de los eventos y la función de la solifenacina o la tamsulosina en su causalidad no pueden determinarse de manera confiable.

***: Sobre la base de las notificaciones poscomercialización, observadas durante cirugías de cataratas y glaucoma.*

***: ver Precauciones generales.

Seguridad a largo plazo de Vesomni®

El perfil de efectos no deseados observado con el tratamiento hasta 1 año fue similar al observado en los estudios de 12 semanas de duración. El medicamento es bien tolerado y no se han asociado reacciones adversas específicas con el uso a largo plazo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Personas de edad avanzada.

La indicación terapéutica de Vesomni®, síntomas de almacenamiento moderados a graves (urgencia, aumento de la frecuencia miccional) y síntomas de vaciado asociados con HBP, es una enfermedad que afecta a los hombres de edad avanzada. El desarrollo clínico de Vesomni® se ha realizado en pacientes de 45 a 91 años de edad, con una edad promedio de 65 años. Las reacciones adversas en la población de adultos de edad avanzada fueron similares a las de la población más joven.

Interacciones:

Interacciones con terapias anticolinérgicas:

La medicación concomitante con cualquier especialidad farmacéutica con propiedades anticolinérgicas/antimuscarínicas puede provocar efectos terapéuticos más pronunciados y efectos no deseados. Antes de comenzar cualquier terapia anticolinérgica, debe haber un intervalo de aproximadamente una semana desde la suspensión del tratamiento con Vesomni®. El efecto terapéutico de la solifenacina puede verse reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos.

Interacciones con inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6:

La administración concomitante de la solifenacina con el ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) (200 mg/día) aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el área bajo la curva (AUC) de la solifenacina 1,4 y 2,0 veces, respectivamente; mientras el ketoconazol a una dosis de 400 mg/día aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de la solifenacina 1,5 y 2,8 veces, respectivamente.

La administración concomitante de la tamsulosina con el ketoconazol a una dosis de 400 mg/día aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de la tamsulosina 2,2 y 2,8 (3 veces), respectivamente.

Como la administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, como ketoconazol, ritonavir, nelfinavir e itraconazol, puede derivar en una mayor exposición a la solifenacina y la tamsulosina, Vesomni® debe ser usado con precaución en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4. VESOMNI® no debe administrarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que también tienen un fenotipo metabolizador lento para CYP2D6 o que ya estén utilizando inhibidores potentes de CYP2D6.

La administración concomitante de Vesomni® con verapamilo (un inhibidor moderado de CYP3A4) aumentó aproximadamente 2,2 veces la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de la tamsulosina, y aproximadamente 1,6 veces la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de la solifenacina. Vesomni® debe utilizarse con precaución en combinación con inhibidores moderados de CYP3A4.

La administración concomitante de la tamsulosina con cimetidina (400 mg cada 6 horas), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el AUC de la tamsulosina 1,44 veces, mientras que la $C_{\text{máx}}$ no se vio modificada de manera considerable. Vesomni® puede ser utilizado con inhibidores débiles de CYP3A4.

La administración concomitante de tamsulosina con paroxetina (20 mg/día), un inhibidor potente de CYP2D6, aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de la tamsulosina 1,3 y 1,6 veces, respectivamente. Vesomni® puede ser utilizado con inhibidores de CYP2D6.

No se ha estudiado el efecto de la inducción de las enzimas en la farmacocinética de la solifenacina y la tamsulosina. Como la solifenacina y la tamsulosina son metabolizadas por CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con inductores de CYP3A4 (p. ej., rifampicina) que pueden disminuir la concentración plasmática de la solifenacina y de la tamsulosina.

Otras interacciones:

Los siguientes párrafos reflejan la información disponible sobre cada principio activo.

Solifenacina:

- La solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tracto gastrointestinal, como la metoclopramida y la cisaprida.
- Estudios in vitro con solifenacina han demostrado que, en concentraciones terapéuticas, la solifenacina no inhibe CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4. Por lo tanto, no se esperan interacciones entre la solifenacina y los fármacos metabolizados por estas enzimas del citocromo.

- La administración de solifenacina no alteró la farmacocinética de la R-warfarina ni de la S-warfarina, ni su efecto sobre el tiempo de protrombina.
- La administración de la solifenacina no mostró ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina.

Tamsulosina:

- La coadministración con otros antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 podría producir efectos hipotensores.
- In vitro, la fracción libre de tamsulosina en plasma humano no cambió con diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida, simvastatina o warfarina. La tamsulosina no cambia la fracción libre de diazepam, propranolol, triclormetiazida o clormadinona. Sin embargo, el diclofenaco y la warfarina pueden aumentar la tasa de eliminación de la tamsulosina.
- La coadministración con furosemida ocasiona una disminución en los niveles plasmáticos de tamsulosina, pero como los niveles se mantienen dentro del intervalo normal, el uso concurrente es aceptable.
- Estudios in vitro con tamsulosina han demostrado que, en concentraciones terapéuticas, la tamsulosina no inhibe CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4. Por lo tanto, no se esperan interacciones entre la tamsulosina y fármacos metabolizados por estas enzimas del citocromo.
- No se han observado interacciones cuando la tamsulosina se administró concomitantemente con atenolol, enalapril o teofilina.

Dosificación y Grupo Etario:

Varones adultos, incluidos adultos mayores

Un comprimido de Vesomni® (6 mg/0,4 mg) una vez al día por vía oral con o sin alimentos. La dosis máxima diaria es un comprimido de Vesomni® (6 mg/0,4 mg).

Los resultados de los estudios del programa de desarrollo clínico han demostrado que la combinación en dosis fija (FDC) es eficaz en el tratamiento de síntomas de almacenamiento moderados a severos (urgencia, frecuencia de micción incrementada) y síntomas de almacenamiento asociados con hiperplasia benigna prostática (BPH) en hombres a una dosis de solifenacina 6 mg con tamsulosina OCAS 0,4 mg. En el estudio crucial, de fase III (confirmatorio) 905-CL-055, la FDC 6 mg / 0,4 mg cumplió con todos los criterios de éxito para la eficacia.

En los estudios de farmacología clínica y biofarmacéutica, la edad de los sujetos varió de 19 a 79 años. Después de la administración de Vesomni®, los valores medios más altos de exposición se encontraron en los sujetos de edad avanzada, aunque hubo una superposición casi completa con valores individuales encontrados en sujetos más

jóvenes. Esto se confirmó con el análisis farmacocinético poblacional realizado con los datos de la fase 2 y 3. Vesomni® puede ser utilizado en pacientes de edad avanzada.

No se requiere un cambio en la posología relacionada con la edad [Modulo 2.5; sección 3.3.1, y Módulo 2.7.3 sección 4]

El FDC 6 mg / 0,4 mg se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada insuficiencia renal, pero se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave [Modulo 2.5; sección 3.3.2]). La dosis máxima diaria para estos pacientes es una tableta de vesomni (6mg/0.4mg).

FDC 6 mg / 0,4 mg se puede utilizar en pacientes con insuficiencia hepática leve y usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Vesomni está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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 Colombia 15F044-VESO-CO Julio de 2015
- Información para prescribir versión Colombia 15F044-VESO-CO-PROF Julio de 2015

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

Composición: Cada tableta contiene 6mg de solifenacina succinato + 0.4mg de tamsulosina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas de almacenamiento moderados a severos (urgencia, frecuencia de micción incrementada) y síntomas de vaciado asociados con hiperplasia benigna prostática (HPB or BPH por las siglas en inglés para benign prostatic hiperplasia), en hombres que no están respondiendo adecuadamente a la monoterapia con tamsulosina.

Contraindicaciones: Vesomni no puede ser usado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a alguno de los ingredientes activos o a alguno de los excipientes;
- Pacientes en hemodiálisis;
- Pacientes con insuficiencia hepática severa [Modulo 2.5, sección 3.3.3],
- Pacientes que son tratados con un inhibidor potente de citocromo P450 (CYP) 3A4 e.g ketoconazole [Módulo 2.5, sección 6.2]
- Pacientes con condiciones gastrointestinales severas (incluyendo colon mega-tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y pacientes en riesgo de padecer algunas de estas condiciones;

Pacientes con historia de hipotensión ortostática

Precauciones y advertencias:

Vesomni® debe utilizarse con precaución en pacientes con:

- insuficiencia renal grave,
- riesgo de retención urinaria,
- trastornos gastrointestinales obstructivos,
- riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida,
- hernia de hiato/reflujo gastroesofágico y/o que están tomando concurrentemente medicamentos (como bifosfonatos) que pueden causar o empeorar la esofagitis,
- neuropatía autonómica.

Se debe examinar al paciente para descartar la presencia de otras patologías que puedan causar síntomas similares a los de la hiperplasia prostática benigna.

Antes de iniciar el tratamiento con Vesomni® se deben evaluar otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se determina la presencia de una infección de las vías urinarias, se debe iniciar el tratamiento apropiado con antibióticos.

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes en pacientes con factores de riesgo, tales como síndrome de QT largo e hipopotasemia/hipocalcemia preexistentes, que son tratados con succinato de solifenacina.

Se ha notificado angioedema con obstrucción de las vías respiratorias en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina y tamsulosina. Si se presenta angioedema, se debe suspender de inmediato Vesomni® y no se debe reiniciar su administración. Deben tomarse las medidas adecuadas e iniciarse la terapia que corresponda.

Se ha notificado reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. En los pacientes que presenten reacciones anafilácticas, se debe suspender Vesomni® y se debe iniciar la terapia que corresponda y/o tomar las medidas adecuadas.

Como con otros antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa1, durante el tratamiento con tamsulosina puede presentarse una disminución de la presión arterial en casos particulares y, como consecuencia de la misma, en raras ocasiones pueden producirse síncope. A los pacientes que inician el tratamiento con Vesomni® se les debe advertir que se sientan o se acuesten ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareos, debilidad) hasta que estos hayan desaparecido.

Se ha observado el “síndrome del iris laxo intraoperatorio” (IFIS por las siglas en inglés para intraoperative floppy iris syndrome, una variante del síndrome de pupila pequeña), durante la cirugía de cataratas y glaucoma en algunos pacientes que habían recibido o recibían tratamiento con clorhidrato de tamsulosina. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la cirugía. Por lo tanto, no se recomienda el inicio de la terapia con Vesomni® en pacientes que tienen programada una cirugía de cataratas o glaucoma. La interrupción del tratamiento con Vesomni® entre 1 y 2 semanas antes de la cirugía de cataratas o glaucoma se considera anecdóticamente útil, aunque no se ha establecido el beneficio de la suspensión del tratamiento. Durante la evaluación preoperatoria, cirujanos y equipos de oftalmología deben considerar si los pacientes programados para cirugía de glaucoma o cataratas reciben o han recibido tratamiento con Vesomni® con el fin de garantizar que se tomarán las medidas adecuadas para dar manejo al IFIS durante la cirugía.

Vesomni® debe ser usado con precaución en combinación con inhibidores moderados y leves de CYP3A4 y no se debe utilizar en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4, p. ej., ketoconazol, en pacientes que tienen un fenotipo metabolizador lento para CYP2D6 o que están utilizando inhibidores potentes de CYP2D6, p. ej., paroxetina.

Reacciones adversas:

Vesomni® puede provocar efectos anticolinérgicos no deseados (en general) de intensidad leve a moderada. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los estudios clínicos realizados para el desarrollo de Vesomni® fueron sequedad de la boca (9,5 %), seguida de estreñimiento (3,2 %) y dispepsia (incluido dolor abdominal; 2,4 %). Otros efectos no deseados frecuentes son mareos (incluido vértigo; 1,4 %), visión borrosa (1,2 %), fatiga (1,2 %) y trastorno eyaculatorio (incluida la eyaculación retrógrada 1,5 %). La retención urinaria aguda

(0,3 %, poco frecuente) es la reacción adversa al medicamento más grave que se ha observado durante el tratamiento con Vesomni® en los estudios clínicos.

En la tabla que aparece a continuación, la columna “frecuencia de Vesomni®” refleja las reacciones adversas al medicamento que se han observado durante los estudios clínicos doble-ciego realizados para el desarrollo de Vesomni® (sobre la base de los informes de eventos adversos relacionados con el tratamiento que hayan notificado por lo menos dos pacientes y que se presentaron con una frecuencia superior a la del placebo en los estudios doble-ciego).

Las columnas “frecuencia de solifenacina” y “frecuencia de tamsulosina” reflejan las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas anteriormente con uno de los principios activos (solifenacina de 5 mg y 10 mg, y tamsulosina de 0,4 mg, respectivamente) que también pueden producirse al recibir Vesomni® (algunas de ellas no han sido observadas durante el programa de desarrollo clínico de Vesomni®).

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente forma: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistema, aparato y órgano (SOC)/Término preferido (TP)	Frecuencia de RAM observada durante el desarrollo de VESOMNI®	Frecuencia de RAM observada con los principios activos por separado	
		Solifenacina 5 mg y 10 mg [#]	Tamsulosina 0,4 mg [#]
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías urinarias		Poco frecuente	
Cistitis		Poco frecuente	
Trastornos del sistema inmunitario			
Reacción anafiláctica		Desconocida*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito		Desconocida*	
Hiperpotasemia/hiperkalemia		Desconocida*	
Trastornos psiquiátricos			
Alucinación		Muy rara*	
Estado confusional		Muy rara*	
Delirio		Desconocida*	
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	Frecuente	Rara*	Frecuente
Somnolencia		Poco frecuente	

Clasificación por sistema, aparato y órgano (SOC)/Término preferido (TP)	Frecuencia de RAM observada durante el desarrollo de VESOMNI®	Frecuencia de RAM observada con los principios activos por separado	
		Solifenacina 5 mg y 10 mg [#]	Tamsulosina 0,4 mg [#]
Disgeusia		Poco frecuente	

Clasificación por sistema, aparato y órgano (SOC)/Término preferido (TP)	Frecuencia de RAM observada durante el desarrollo VESOMNI®	Frecuencia de RAM observada por los principios activos por separado	Frecuencia de RAM observada con los principios activos por separado
		Solifenacina 5 mg y 10 mg [#]	Tamsulosina 0,4 mg [#]
Dolor de cabeza		Rara*	Poco frecuente
Síncope			Rara
Trastornos oculares			
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente	Desconocida*
Síndrome del iris laxo intraoperatorio (IFIS)			Desconocida**
Ojos secos		Poco frecuente	
Glaucoma		Desconocida*	
Deficiencia visual			Desconocida*
Trastornos cardiacos			
Palpitaciones		Desconocida*	Poco frecuente
<i>Torsade de Pointes</i>		Desconocida*	
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma		Desconocida*	
Fibrilación auricular		Desconocida*	Desconocida*
Arritmia			Desconocida*
Taquicardia		Desconocida*	Desconocida*
Trastornos vasculares			
Hipotensión ortostática			Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Rinitis			Poco frecuente
Sequedad nasal		Poco frecuente	
Disnea			Desconocida*
Disfonía		Desconocida*	
Epistaxis			Desconocida*
Trastornos gastrointestinales			
Sequedad de la boca	Frecuente	Muy frecuente	
Dispepsia	Frecuente	Frecuente	
Estreñimiento	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Náuseas		Frecuente	Poco frecuente
Dolor abdominal		Frecuente	

Clasificación por sistema, aparato y órgano (SOC)/Término preferido (TP)	Frecuencia de RAM observada durante el desarrollo de VESOMNI®	Frecuencia de RAM observada con los principios activos por separado	
		Solifenacina 5 mg y 10 mg [#]	Tamsulosina 0,4 mg [#]
Enfermedad de reflujo gastroesofágico		Poco frecuente	

Clasificación por sistema, aparato y órgano (SOC)/Término preferido (TP)	Frecuencia de RAM observada durante desarrollo VESOMNI®	Frecuencia de RAM observada por los principios activos por separado	Frecuencia de RAM observada con los principios activos por separado
		Solifenacina 5 mg y 10 mg [#]	Tamsulosina 0,4 mg [#]
Diarrea			Poco frecuente
Garganta seca		Poco frecuente	
Vómitos		Rara*	Poco frecuente
Obstrucción colónica		Rara	
Retención fecal		Rara	
Íleo		Desconocida*	
Molestias abdominales		Desconocida*	
Trastornos hepatobiliares			
Trastorno del hígado		Desconocida*	
Resultados anormales en las pruebas de la función hepática		Desconocida*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito	Poco frecuente	Rara*	Poco frecuente
Piel seca		Poco frecuente	
Erupción		Rara*	Poco frecuente
Urticaria		Muy rara*	Poco frecuente
Angioedema		Muy rara*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson			Muy rara
Eritema multiforme		Muy rara*	Desconocida*
Dermatitis exfoliativa		Desconocida*	Desconocida*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Debilidad muscular		Desconocida*	
Trastornos renales y urinarios			
Retención urinaria***	Poco frecuente	Rara	
Disuria		Poco frecuente	
Insuficiencia Renal		Desconocida*	
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas			
Trastornos eyaculatorios, incluida eyaculación retrógrada y falta de eyaculación	Frecuente		Frecuente
Priapismo			Muy rara
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración			

Clasificación por sistema, aparato y órgano (SOC)/Término preferido (TP)	Frecuencia de RAM observada durante el desarrollo de VESOMNI®	Frecuencia de RAM observada con los principios activos por separado	
		Solifenacina 5 mg y 10 mg [#]	Tamsulosina 0,4 mg [#]
Fatiga	Frecuente	Poco frecuente	
Edema periférico		Poco frecuente	
Astenia			Poco frecuente

#: Las RAM de la solifenacina y la tamsulosina incluidas en esta tabla son las RAM enumeradas en el resumen de las características del producto de ambos principios activos.

*: Sobre la base de las notificaciones poscomercialización. Dado que estos eventos informados de manera espontánea se obtienen de la experiencia poscomercialización a nivel mundial, la frecuencia de los eventos y la función de la solifenacina o la tamsulosina en su causalidad no pueden determinarse de manera confiable.

**#: Sobre la base de las notificaciones poscomercialización, observadas durante cirugías de cataratas y glaucoma.

Seguridad a largo plazo de Vesomni®

El perfil de efectos no deseados observado con el tratamiento hasta 1 año fue similar al observado en los estudios de 12 semanas de duración. El medicamento es bien tolerado y no se han asociado reacciones adversas específicas con el uso a largo plazo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Personas de edad avanzada.

La indicación terapéutica de Vesomni®, síntomas de almacenamiento moderados a graves (urgencia, aumento de la frecuencia miccional) y síntomas de vaciado asociados con HBP, es una enfermedad que afecta a los hombres de edad avanzada. El desarrollo clínico de Vesomni® se ha realizado en pacientes de 45 a 91 años de edad, con una edad promedio de 65 años. Las reacciones adversas en la población de adultos de edad avanzada fueron similares a las de la población más joven.

Interacciones:

Interacciones con terapias anticolinérgicas:

La medicación concomitante con cualquier especialidad farmacéutica con propiedades anticolinérgicas/antimuscarínicas puede provocar efectos terapéuticos más pronunciados y efectos no deseados. Antes de comenzar cualquier terapia anticolinérgica, debe haber un intervalo de aproximadamente una semana desde la suspensión del tratamiento con Vesomni®. El efecto terapéutico de la solifenacina puede verse reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos.

Interacciones con inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6:

La administración concomitante de la solifenacina con el ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) (200 mg/día) aumentó la $C_{máx}$ y el área bajo la curva (AUC) de la solifenacina 1,4 y 2,0 veces, respectivamente; mientras el ketoconazol a una dosis de 400 mg/día aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de la solifenacina 1,5 y 2,8 veces, respectivamente.

La administración concomitante de la tamsulosina con el ketoconazol a una dosis de 400 mg/día aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de la tamsulosina 2,2 y 2,8 (3 veces), respectivamente.

Como la administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, como ketoconazol, ritonavir, nelfinavir e itraconazol, puede derivar en una mayor exposición a la solifenacina y la tamsulosina, Vesomni® debe ser usado con precaución en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4. VESOMNI® no debe administrarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que también tienen un fenotipo metabolizador lento para CYP2D6 o que ya estén utilizando inhibidores potentes de CYP2D6

La administración concomitante de Vesomni® con verapamilo (un inhibidor moderado de CYP3A4) aumentó aproximadamente 2,2 veces la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la tamsulosina, y aproximadamente 1,6 veces la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la solifenacina. Vesomni® debe utilizarse con precaución en combinación con inhibidores moderados de CYP3A4.

La administración concomitante de la tamsulosina con cimetidina (400 mg cada 6 horas), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el AUC de la tamsulosina 1,44 veces, mientras que la C_{máx} no se vio modificada de manera considerable. Vesomni® puede ser utilizado con inhibidores débiles de CYP3A4.

La administración concomitante de tamsulosina con paroxetina (20 mg/día), un inhibidor potente de CYP2D6, aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de la tamsulosina 1,3 y 1,6 veces, respectivamente. Vesomni® puede ser utilizado con inhibidores de CYP2D6.

No se ha estudiado el efecto de la inducción de las enzimas en la farmacocinética de la solifenacina y la tamsulosina. Como la solifenacina y la tamsulosina son metabolizadas por CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con inductores de CYP3A4 (p. ej., rifampicina) que pueden disminuir la concentración plasmática de la solifenacina y de la tamsulosina.

Otras interacciones:

Los siguientes párrafos reflejan la información disponible sobre cada principio activo.

Solifenacina:

- La solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tracto gastrointestinal, como la metoclopramida y la cisaprida.
- Estudios in vitro con solifenacina han demostrado que, en concentraciones terapéuticas, la solifenacina no inhibe CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4. Por lo tanto, no se esperan interacciones entre la solifenacina y los fármacos metabolizados por estas enzimas del citocromo.
- La administración de solifenacina no alteró la farmacocinética de la R-warfarina ni de la S-warfarina, ni su efecto sobre el tiempo de protrombina.
- La administración de la solifenacina no mostró ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina.

Tamsulosina:

- La coadministración con otros antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa₁ podría producir efectos hipotensores.
- In vitro, la fracción libre de tamsulosina en plasma humano no cambió con diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida, simvastatina o warfarina. La tamsulosina no cambia la fracción libre de diazepam, propranolol, triclormetiazida o clormadinona. Sin embargo, el diclofenaco y la warfarina pueden aumentar la tasa de eliminación de la tamsulosina.
- La coadministración con furosemida ocasiona una disminución en los niveles plasmáticos de tamsulosina, pero como los niveles se mantienen dentro del intervalo normal, el uso concurrente es aceptable.
- Estudios in vitro con tamsulosina han demostrado que, en concentraciones terapéuticas, la tamsulosina no inhibe CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4. Por lo tanto, no se esperan interacciones entre la tamsulosina y fármacos metabolizados por estas enzimas del citocromo.
- No se han observado interacciones cuando la tamsulosina se administró concomitantemente con atenolol, enalapril o teofilina.

Dosificación y Grupo Etario:

Varones adultos, incluidos adultos mayores

Un comprimido de Vesomni® (6 mg/0,4 mg) una vez al día por vía oral con o sin alimentos. La dosis máxima diaria es un comprimido de Vesomni® (6 mg/0,4 mg).

Los resultados de los estudios del programa de desarrollo clínico han demostrado que la combinación en dosis fija (FDC) es eficaz en el tratamiento de síntomas de almacenamiento moderados a severos (urgencia, frecuencia de micción incrementada) y síntomas de almacenamiento asociados con hiperplasia benigna prostática (BPH) en hombres a una dosis de solifenacina 6 mg con tamsulosina

OCAS 0,4 mg. En el estudio crucial, de fase III (confirmatorio) 905-CL-055, la FDC 6 mg / 0,4 mg cumplió con todos los criterios de éxito para la eficacia.

En los estudios de farmacología clínica y biofarmacéutica, la edad de los sujetos varió de 19 a 79 años. Después de la administración de Vesomni®, los valores medios más altos de exposición se encontraron en los sujetos de edad avanzada, aunque hubo una superposición casi completa con valores individuales encontrados en sujetos más jóvenes. Esto se confirmó con el análisis farmacocinético poblacional realizado con los datos de la fase 2 y 3. Vesomni® puede ser utilizado en pacientes de edad avanzada.

No se requiere un cambio en la posología relacionada con la edad [Modulo 2.5; sección 3.3.1, y Módulo 2.7.3 sección 4]

El FDC 6 mg / 0,4 mg se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada insuficiencia renal, pero se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave [Modulo 2.5; sección 3.3.2]). La dosis máxima diaria para estos pacientes es una tableta de vesomni (6mg/0.4mg).

FDC 6 mg / 0,4 mg se puede utilizar en pacientes con insuficiencia hepática leve y usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Vesomni está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Vía de administración: Vía oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica 19.18.0.0.N51 (Nueva norma farmacológica)

En cuanto al inserto y la Información para prescribir, la Sala considera que debe ajustar las indicaciones a las aprobadas en el presente concepto.

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

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. OXIFLOX

Expediente : 20094522

Radicado : 2015079310 / 2015146699
 Fecha : 23/06/2015
 Interesado : Procaps S.A.
 Fabricante : Procaps S.A.

Composición:

Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene:

Acetaminofén.....500mg
 Fenilefrina Clorhidrato.....10 mg
 Cafeína Anhidra.....30 mg
 Cetirizina Diclorhidrato.....5mg

Forma farmacéutica: Capsula blanda de gelatina

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

Precauciones y Advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con asma, ulcera péptica o duodenal, enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma o hipertrofia prostática. Embarazo o lactancia, consulte a su médico antes de tomar el producto.

Este producto contiene acetaminofén, no supere los 3 g por día, según posología no más de 2 capsulas cada 24 horas. Este producto no es indicado para menores de edad.

Suspenda el uso y consulte a su médico si los síntomas empeoran o duran más de 7 días.

Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Diabetes mellitus y glaucoma.

Si los síntomas persisten, se debe consultar a un médico.

Manténgalo fuera de la vista y del alcance de los niños.

Reacciones adversas:

Efectos adversos: La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de los efectos no deseados; muy común (>1/10), común (>1/100, <1/10), poco común (>1/1000, <1/100), raro (>1/10000, <1/1000), muy raro (>1/100000, <1/10000), desconocido (no se puede estimar a partir de la información).

Acetaminofen:

Los eventos adversos tomados de los datos de los ensayos clínicos históricos son poco frecuentes y de una exposición menor del paciente. Por lo tanto, los eventos reportados en la amplia experiencia de comercialización de una dosis terapéutica de una dosis terapéutica/rotulada y que son considerados atribuibles están tabulados a continuación por grupo de órganos y sistemas, y por frecuencia.

Fenilefrina

Los siguientes eventos adversos se han observado en ensayos clínicos y, por consiguiente, pueden representar los eventos adversos más comunes. Se mencionan a continuación los eventos adversos por grupo de órgano y sistemas según el MeDRA: A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de fenilefrina luego de su comercialización. La frecuencia de estas reacciones no se conocen, pero probablemente sea rara ($>1/10000$, $>1/1000$) o muy rara ($>1/10000$).

Interacciones:

Cafeína: Evítese el uso concomitante: Pimozida

Acetaminofen puede incrementar los niveles/efectos de: Aripiprazol, busulfan, dasatinib, imatinib, lomitapida, pimozina, prilocaina, sarafenib, antagonistas de la vitamina K.

Los niveles/efectos mde acetaminofén pueden incrementarse por: Dasatinib, imatinib, isoniazida, probenecid, soradenib. Los niveles/efectos de acetaminofén pueden disminuirse po anticonvulsivantes (hidantoína), barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, peg – interferón alfa 2b

Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén; colestiramina la reduce.

Aunque las dosis ocasionales no tienen efectos significativos, el uso regular diario prolongado de acetaminofén pueden potencializar el efecto anticoagulante de la wafarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado.

Fenilefrina:

Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos derivados del ergot, inhibidores de la MAO.

La fenilefrina puede incrementar los efectos farmacológicos de los simpaticomiméticos.

Cafeina:

Puede incrementar los efectos farmacológicos del formoterol, y los simpaticomiméticos. Los efectos farmacológicos de la cafeína pueden incrementarse por el uno concomitante con: Abiraterona, atomozetina, ciprofloxacina y otras quinolonas, linezolid.

Vía de administración: Oral

Dosificación grupo etario: Adultos: 1 capsula blanda cada 12 horas

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 Cápsula Blanda de Gelatina contiene:

Acetaminofén.....500mg
 Fenilefrina Clorhidrato.....10 mg
 Cafeína Anhidra.....30 mg
 Cetirizina Diclorhidrato.....5mg

Forma farmacéutica: Capsula blanda de gelatina

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

Precauciones y Advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con asma, ulcera péptica o duodenal, enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma o hipertrofia prostática. Embarazo o lactancia, consulte a su médico antes de tomar el producto.

Este producto contiene acetaminofén, no supere los 3 g por día, según posología no más de 2 capsulas cada 24 horas. Este producto no es indicado para menores de edad.

Suspenda el uso y consulte a su médico si los síntomas empeoran o duran más de 7 días.

Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Diabetes mellitus y glaucoma.

Si los síntomas persisten, se debe consultar a un médico.

Manténgalo fuera de la vista y del alcance de los niños.

Reacciones adversas:

Efectos adversos: La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de los efectos no deseados; muy común ($>1/10$), común ($>1/100$, $<1/10$), poco común ($>1/1000$, $>1/100$), raro ($>1/10000$, $>1/1000$), muy raro ($>1/10000$), desconocido (no se puede estimar a partir de la información).

Acetaminofen:

Los eventos adversos tomados de los datos de los ensayos clínicos históricos son poco frecuentes y de una exposición menor del paciente. Por lo tanto, los eventos reportados en la amplia experiencia de comercialización de una dosis terapéutica de una dosis terapéutica/rotulada y que son considerados atribuibles están tabulados a continuación por grupo de órganos y sistemas, y por frecuencia.

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado	Frecuencia
Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático	Trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxia	Muy rara
	Reacciones de hipersensibilidad cutánea como erupciones cutáneas, angioedema y el síndrome de Stevens Johnson	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Broncoespasmos en pacientes sensibles a la aspirina y otros AINE	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Disfunción hepática	Muy rara

Fenilefrina

Los siguientes eventos adversos se han observado en ensayos clínicos y, por consiguiente, pueden representar los eventos adversos más comunes. Se mencionan a continuación los eventos adversos por grupo de órgano y sistemas según el MeDRA:

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, insomnio
Trastornos cardíacos	Aumento de la presión arterial
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómito

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de fenilefrina luego de su comercialización. La frecuencia de estas reacciones no se conocen, pero probablemente sea rara ($>1/10000$, $>1/1000$) o muy rara ($>1/10000$).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo, sarpullido, urticaria, dermatitis alérgica).
Trastornos oculares	Neuritis, glaucoma agudo de ángulo cerrado, más probable en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado (ver las Advertencias y precauciones)
Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria. Es más probable que ocurra en pacientes con obstrucción en el tracto de salida de la vejiga como la hiperplasia prostática.

Interacciones:

Cafeina: Evítese el uso concomitante: Pimozida

Acetaminofen puede incrementar los niveles/efectos de: Aripiprazol, busulfan, dasatinib, imatinib, lomitapida, pimozina, prilocaina, sarafenib, antagonistas de la vitamina K.

Los niveles/efectos mde acetaminofén pueden incrementarse por: Dasatinib, imatanib, izoniazida, probenecid, soradenib. Los niveles/efectos de acetaminofén pueden disminuirse po anticonvulsivantes (hidantoína), barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, peg – interferón alfa 2b

Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén; colestiramina la reduce.

Aunque las dosis ocasionales no tienen efectos significativos, el uso regular diario prolongado de acetaminofén pueden potencializar el efecto anticoagulante de la wafarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado.

Fenilefrina:

Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos derivados del ergot, inhibidores de la MAO.

La fenilefrina puede incrementar los efectos farmacológicos de los simpaticomiméticos.

Cafeina:

Puede incrementar los efectos farmacológicos del formoterol, y los simpaticomiméticos.

Los efectos farmacológicos de la cafeína pueden incrementarse por el uso concomitante con: Abiraterona, atozetina, ciprofloxacina y otras quinolonas, linezolid.

Vía de administración: Oral

Dosificación grupo etario: Adultos: 1 capsula blanda cada 12 horas

Condición de Venta: Venta libre

Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10

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

3.1.5.2. INBUTOL®

Expediente : 20097407
 Radicado : 2015108122
 Fecha : 20/08/2015
 Interesado : Advance Scientific de Colombia SAS
 Fabricante : Yuria-Pharm Ltd

Composición: Cada mL contiene 100 mg de etambutol clorhidrato

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 hidroxycobalamina 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 medicamento 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 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 de la nueva concentración
- Inserto radicado bajo el número de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe enviar información adicional clínica que permita evaluar las ventajas del producto en la indicación propuesta, dado que la información presentada no es suficiente.

Adicionalmente, la mayoría de la información no se encuentra relacionada con el producto dado que corresponde a principios activos y formas farmacéuticas diferentes y no relacionadas con la indicación solicitada

3.1.5.3. PINAVERIO BROMURO 100 mg + DIMETICONA (COMO SIMETICONA) 300 mg

Expediente : 20097785
 Radicado : 2015111896
 Fecha : 27/08/2015
 Interesado : Novamed
 Fabricante : C.I Farmacapsulas S.A.

Composición: Cada cápsula dura con contenido líquido contiene pinaverio bromuro 100 mg + dimeticona (como simeticona) 300 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones: Antiespasmódico y antiflatulento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias: Ninguna conocida

Reacciones adversas: El bromuro de pinaverio, por su efecto local, presenta baja incidencia de reacciones secundarias y adversas. Sin embargo, se han reportado algunos casos aislados de molestias como dolor abdominal, prurito, rash, regurgitación y disfagia.

Por su parte, a la fecha no se han reportado reacciones secundarias y adversas debidas a la administración de dimeticona.

Interacciones: Con pinaverio, Ninguna descrita hasta la fecha. Con dimeticona: No se han identificado y por su carácter no absorbible, no puede existir interacción con fármacos sistémicos.

Dosificación y Grupo Etario:

Una cápsula dos veces al día; 10 a 15 minutos antes del desayuno y de la comida. Algunos casos severos o de difícil control, pueden requerir incremento de dosis de una cápsula tres veces al 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 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 cápsula dura con contenido líquido contiene pinaverio bromuro 100 mg + dimeticona (como simeticona) 300 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones: Antiespasmódico y antiflatulento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias: Ninguna conocida

Reacciones adversas: El bromuro de pinaverio, por su efecto local, presenta baja incidencia de reacciones secundarias y adversas. Sin embargo, se han reportado algunos casos aislados de molestias como dolor abdominal, prurito, rash, regurgitación y disfagia.

Por su parte, a la fecha no se han reportado reacciones secundarias y adversas debidas a la administración de dimeticona.

Interacciones: Con pinaverio, Ninguna descrita hasta la fecha. Con dimeticona: No se han identificado y por su carácter no absorbible, no puede existir interacción con fármacos sistémicos.

Dosificación y Grupo Etario:

Una cápsula dos veces al día; 10 a 15 minutos antes del desayuno y de la comida. Algunos casos severos o de difícil control, pueden requerir incremento de dosis de una cápsula tres veces al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.5.0.N30

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

3.1.5.4. BOTEMIB 1 mg BOTEMIB 2,5 mg

Expediente : 20091371
Radicado : 2015041481
Fecha : 18/09/2015
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Laboratorio Kemex S.A.

Composición:

Botemib 1 mg: Cada vial con liofilizado contiene: Bortezomib 1,0 mg

Botemib 2,5 mg: Cada frasco-ampolla (vial) con liofilizado contiene: Bortezomib 2,5 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para Solución Inyectable

Indicaciones: Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento de linfoma de células del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al bortezomib, al boro o al manitol. Úsese con precaución cuando se administre concomitantemente con medicaciones asociadas a neuropatía periférica o hipotensión, en pacientes con historia de alergias o asma, en pacientes que presenten alteraciones hidroelectrolíticas o del balance ácido-base, en

pacientes con disminución en el flujo hepático, hipotensión y deshidratación, mielosupresión o historia de neuropatía periférica o falla renal. Bortezomib no debe ser usado en niños y adolescentes, a raíz de la experiencia limitada actualmente disponible.

Precauciones y Advertencias:

Hable con su médico antes de usar bortezomib si tiene alguna de las condiciones a continuación: valores bajos de glóbulos rojos o blancos. Problemas de sangrado y/o números bajos de plaquetas en su sangre. Diarrea, estreñimiento, náusea o vómito. Desmayo, mareo o aturdimiento en el pasado. Problemas de riñón. Deterioro hepático moderado a severo (es decir, problemas de hígado). Adormecimiento, hormigueo o dolor en las manos o pies (neuropatía) en algún momento en el pasado. Problemas con el corazón o con la presión sanguínea. Falta de aliento o tos. Usted tendrá que hacer pruebas de sangre regulares antes y durante el tratamiento con bortezomib, para verificar periódicamente sus conteos de células sanguíneas.

Bortezomib no se ha estudiado en niños ni adolescentes. Por tanto, el fármaco no debe administrarse a pacientes pediátricos en tanto no se disponga de nuevos datos.

No se dispone de datos clínicos sobre su uso en mujeres embarazadas. No se ha investigado por completo el potencial teratógico de bortezomib.

Los hombres y las mujeres, con capacidad de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses después de la terapia con bortezomib. Si se decide usar bortezomib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este fármaco, necesitará ser informada de los posibles riesgos para el feto. No se sabe si se excreta en la leche humana. Se desaconseja la lactancia materna durante su uso.

No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la posología en los ancianos.

Hasta la fecha, no se han llevado a cabo estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática o renal severas; en consecuencia, se aconseja precaución durante la administración del bortezomib a tales pacientes. En ausencia de datos, bortezomib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Toxicidad gastrointestinal:

La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica:

El tratamiento con bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). La toxicidad hematológica más frecuente es

una trombocitopenia transitoria. En estudios Fase II, las plaquetas fueron más bajas en el onceavo día de cada ciclo de tratamiento con bortezomib. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa incluyendo la extensión del estudio en Fase II. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40% de la situación inicial. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pretratamiento: para un recuento de plaquetas en la situación inicial $< 75.000/\mu\text{l}$, el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento $\leq 25.000/\mu\text{l}$ durante el estudio, incluyendo 14% $< 10.000/\mu\text{l}$; en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial $> 75.000/\mu\text{l}$, sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de $\leq 25 \times 10^9/\text{litro}$ durante el estudio. Los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de bortezomib. El tratamiento con bortezomib debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es $< 25.000/\mu\text{l}$ o en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona cuando el recuento de plaquetas es $\leq 30.000/\mu\text{l}$ y reiniciarlo de nuevo a una dosis más baja cuando se resuelva dicha situación. Se debe evaluar cuidadosamente el potencial beneficio del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Por lo tanto, se deberían realizar con frecuencia hemogramas completos, incluyendo el recuento de plaquetas, desde el principio hasta el final del tratamiento con bortezomib.

Neuropatía periférica:

El tratamiento con bortezomib se asocia con frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5.

Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad. En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada la modificación de las pautas de dosificación de bortezomib. En estudios Fase III con un único fármaco en mieloma múltiple la neuropatía se ha tratado con medidas de soporte y otros tratamientos y se notificó una mejora en el 51% de los pacientes con neuropatía periférica $\geq$ Grado 2. La resolución se produjo en el 71% de los pacientes con neuropatía periférica grado 3 ó 4 o la neuropatía periférica que conduce a la interrupción de tratamiento en estudios Fase II. Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichos efectos adversos.

Convulsiones:

En pacientes sin historial anterior de convulsiones o de epilepsia, se han notificado convulsiones de forma poco frecuente. Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

Hipotensión:

El tratamiento con bortezomib se puede asociar a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de los efectos adversos fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con bortezomib, no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA). Dicha neuropatía podría estar relacionada con bortezomib o este podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

Se han notificado casos de SLPR en pacientes que estaban recibiendo bortezomib. SLPR es una enfermedad neurológica rara y reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente IRM (Imágenes por Resonancia Magnética). Los pacientes que desarrollen SLPR, han de interrumpir el tratamiento con bortezomib. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con bortezomib en pacientes que, previamente, han desarrollado SLPR.

Insuficiencia cardíaca:

Durante el tratamiento con bortezomib se ha comunicado un desarrollo agudo o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, y/o nueva aparición de una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. En un ensayo Fase III comparativo y aleatorizado con un único fármaco, la incidencia de insuficiencia cardíaca en el grupo bortezomib fue similar a la del grupo dexametasona. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de

insuficiencia cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo o con existencia de insuficiencia cardíaca deben someterse a vigilancia estrecha.

Se han reportado casos aislados de prolongación del intervalo QT; no se ha establecido la causalidad.

Trastornos pulmonares:

Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en pacientes en tratamiento con bortezomib. Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento con bortezomib, para determinar si son necesarias medidas diagnósticas adicionales y para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con bortezomib.

Insuficiencia renal:

Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta.

Insuficiencia hepática:

Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con bortezomib a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades. En pacientes que reciben bortezomib y múltiples medicaciones concomitantes con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis.

Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con bortezomib.

Síndrome de lisis tumoral:

Bortezomib es un agente citotóxico capaz de destruir las células plasmáticas malignas con gran rapidez, por lo que pueden producirse las complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de dicho síndrome son los que presentan una elevada carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben someterse a vigilancia estrecha, adoptando las precauciones oportunas.

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos

Se han notificado infrecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con

exantema y glomerulonefritis proliferativa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir la terapia con bortezomib.

Reacciones adversas:

En estudios de fase II, doscientos cincuenta y seis pacientes recibieron bortezomib para el tratamiento del mieloma múltiple en monoterapia o en combinación con dexametasona. El 97% de los pacientes (n = 248) experimentó una reacción adversa (RAM) a bortezomib. Se notificaron RAM que obligaron a interrumpir el tratamiento en el 17% (n = 44) de los pacientes. Los motivos de la interrupción del tratamiento se distribuyeron de manera uniforme entre los tipos más frecuentes de toxicidad y fueron neuropatía periférica (4%), trombocitopenia (4%), diarrea (2%) y fatiga (2%). En los estudios en fase II sobre mieloma múltiple (n = 256), los pacientes con aclaramientos de creatinina calculados = 50 ml/min (n = 52) presentaron una incidencia mayor de acontecimientos adversos graves (60% frente al 51 y 41% en los grupos de 51-80 ml/min y > 80 ml/min, respectivamente), con mayor frecuencia de efectos cardíacos graves, aunque ninguno especialmente llamativo. La incidencia de acontecimientos adversos graves (AAG) fue mayor en pacientes con alteraciones renales antes del tratamiento. En este análisis, el acontecimiento adverso (AA) registrado con mayor frecuencia en el grupo con cifras de aclaramiento de creatinina más bajas fue la neutropenia, pero cuando se incluyeron la creatinina sérica y el recuento absoluto de neutrófilos en el análisis no se observó relación alguna. Los pacientes de 51-65 años presentaron una incidencia similar de AA, AAG y suspensiones del tratamiento. Los menores de 50 años, un subgrupo de tamaño inferior, presentaron menos AAG y suspensiones, particularmente en lo que concierne a las clases de órganos y sistemas (COS) metabólico y vascular. El número de pacientes con alteración de las enzimas hepáticas (= 1,5 × límite superior normal [LSN] para Aspartato aminotransferasa [AST] y Alanina aminotransferasa [ALT]) fue demasiado pequeño para poder extraer conclusiones definitivas sobre la seguridad en pacientes con función hepática anormal.

Interacciones:

No se han hecho estudios formales de interacciones farmacológicas con bortezomib. Los estudios in vitro indican que es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Dada la limitada contribución (7 %) de CYP2D6 a su metabolismo, no es de esperar que el fenotipo de metabolizador lento de CYP2D6 modifique la disponibilidad general del fármaco.

Durante los ensayos clínicos se describieron hipoglucemias e hiperglucemias en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con bortezomib, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

Dosificación y Grupo Etario:

Bortezomib ha sido autorizado por la FDA y la EMEA para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple.

La FDA también aprobó en diciembre de 2006 bortezomib para pacientes con linfoma a células en manto que al menos hayan recibido un tratamiento previo.

Botemib 1 mg se utiliza por vía parenteral intravenosa (IV).

Para la aplicación (IV) se requiere agregar al vial de Botemib 1 mL de solución salina normal (cloruro de sodio al 0,9%) para obtener una concentración final de 1 miligramo/mililitro, administrar en bolo durante 3 a 5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con 9 mg/mL (0,9%) de solución de cloruro sódico para inyectables.

Agítese hasta la completa disolución del polvo. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser utilizada dentro de las 8 horas de preparación.

Tratamiento del Linfoma de células del manto, en pacientes que al menos han recibido una terapia previa.

La dosis usual inicial de Botemib recomendada es de 1,3 mg/m²/dosis administrada como una inyección intravenosa, dos veces por semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11). Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas.

Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, puede ser administrado con el esquema estándar o con el esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (los días 1, 8, 15 y 22) seguidos por un período de descanso de 13 días (los días 23 al 35).

Tratamiento de Mieloma múltiple:

a) Los pacientes no tratados previamente

Antes de iniciar el tratamiento con Botemib en combinación con melfalán y prednisona, el recuento de plaquetas debe ser $> 70 \times 10^9/L$; el recuento absoluto de neutrófilos debería ser de $1 \times 10^9 / L$ o más, y no debería haber toxicidad hematológica que remita a grado 1 o línea de base.

La pauta de dosis recomendada de Botemib para el tratamiento de mieloma múltiple en pacientes no tratados previamente, es de 1,3 mg/m²/dosis IV o SC dos veces por semana durante 6 semanas (los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32), seguidos de un período de descanso de 10 días (del 33 a 42) para los ciclos de 1 a 4; seguido de una vez por semana durante 6 semanas (los días 1, 8, 22, y 29) luego de un período de descanso de 13 días (los días 30 a 42) para los ciclos de 5 a 9.

Administrar en combinación con melfalán oral de 9 mg/m² y prednisona oral 60 mg/m² para los ciclos del 1 al 9, los días 1, 2, 3, 4. El régimen es de un total de nueve ciclos de tratamiento de 6 semanas.

b) Los pacientes en recaída

La dosis recomendada de Botemib en el tratamiento del mieloma múltiple recidivante es de 1,3 mg/m² por dosis, administrada en forma de bolo inyección intravenosa dos veces por semana durante 2 semanas (días 1, 4, 8 y 11) seguido por un período de descanso de 10 días (días 12 a 21). Si se requiere un tratamiento prolongado por más de 8 ciclos, Botemib 1,3 mg/m² puede administrarse en la pauta de dosis recomendada o en un programa de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22) seguido por un período de descanso de 13 días (días 23 a 35).

Ajustes de la dosis durante el tratamiento y la reinstauración del tratamiento en monoterapia:

El tratamiento con Botemib deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o de toxicidad hematológica de grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con Botemib con una reducción de dosis del 25% (1,3 mg/m² deben reducirse a 1,0 mg/m²; si se inicio con 1,0 mg/m² debe reducirse a 0,7 mg/m²). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Botemib, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

En los pacientes que presenten dolor neuropático o neuropatía periférica relacionados con Bortezomib, se adoptará la posología recomendada en la Tabla1. Los pacientes con neuropatía severa preexistente, sólo podrán ser tratados con Botemib tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Botemib 2,5 se utiliza por vía parenteral intravenosa (IV) o subcutánea (SC).

Para la aplicación (IV) se requiere agregar al vial de Botemib 2,5 mL de solución salina normal (cloruro de sodio al 0,9%) para obtener una concentración final de 1 miligramo/mililitro, administrar en bolo durante 3 a 5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con 9 mg/mL (0,9%) de solución de cloruro sódico para inyectables.

Para la aplicación SC de Botemib 2,5 se requiere agregar al vial 1 mL de solución salina normal (0,9%) para obtener una concentración final de 2,5 miligramo/mililitro.

Agítese hasta la completa disolución del polvo. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser utilizada dentro de las 8 horas de preparación.

Para la administración subcutánea, se aconseja inyectar la solución reconstituida en los muslos (derecho o izquierdo) o el abdomen (a derecha o izquierda). Los sitios de

inyección deben rotarse para inyecciones sucesivas. Las siguientes inyecciones deben administrarse al menos a 2,5 cm de un sitio anterior y nunca en zonas en el que el tejido esté blando, amoratado, eritematoso, o endurecidos.

Si se producen reacciones locales en el sitio de inyección tras la administración subcutánea, se pueden administrar una solución menos concentrada de Botemib (1 mg / ml en lugar de una dosis de 2,5 mg / ml).

Vía de Administración: IV y SC

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015008588 generado por concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.5.4., en el sentido de justificar clínicamente la necesidad de la concentración solicitada de 2.5 mg, para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.5.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Botemib 1 mg: Cada vial con liofilizado contiene: Bortezomib 1,0 mg

Botemib 2,5 mg: Cada frasco-ampolla (vial) con liofilizado contiene: Bortezomib 2,5 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para Solución Inyectable

Indicaciones: Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento de linfoma de células del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al bortezomib, al boro o al manitol. Úsese con precaución cuando se administre concomitantemente con medicaciones asociadas a neuropatía periférica o hipotensión, en pacientes con historia de alergias o asma, en pacientes que presenten alteraciones hidroelectrolíticas o del balance ácido-base, en pacientes con disminución en el flujo hepático, hipotensión y deshidratación, mielosupresión o historia de neuropatía periférica o falla renal.

Bortezomib no debe ser usado en niños y adolescentes, a raíz de la experiencia limitada actualmente disponible.

Precauciones y Advertencias:

Hable con su médico antes de usar bortezomib si tiene alguna de las condiciones a continuación: valores bajos de glóbulos rojos o blancos. Problemas de sangrado y/o números bajos de plaquetas en su sangre. Diarrea, estreñimiento, náusea o vómito. Desmayo, mareo o aturdimiento en el pasado. Problemas de riñón. Deterioro hepático moderado a severo (es decir, problemas de hígado). Adormecimiento, hormigueo o dolor en las manos o pies (neuropatía) en algún momento en el pasado. Problemas con el corazón o con la presión sanguínea. Falta de aliento o tos. Usted tendrá que hacer pruebas de sangre regulares antes y durante el tratamiento con bortezomib, para verificar periódicamente sus conteos de células sanguíneas.

Bortezomib no se ha estudiado en niños ni adolescentes. Por tanto, el fármaco no debe administrarse a pacientes pediátricos en tanto no se disponga de nuevos datos.

No se dispone de datos clínicos sobre su uso en mujeres embarazadas. No se ha investigado por completo el potencial teratogénico de bortezomib.

Los hombres y las mujeres, con capacidad de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses después de la terapia con bortezomib. Si se decide usar bortezomib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este fármaco, necesitará ser informada de los posibles riesgos para el feto. No se sabe si se excreta en la leche humana. Se desaconseja la lactancia materna durante su uso.

No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la posología en los ancianos. Hasta la fecha, no se han llevado a cabo estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática o renal severas; en consecuencia, se aconseja precaución durante la administración del bortezomib a tales pacientes. En ausencia de datos, bortezomib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Toxicidad gastrointestinal:

La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica:

El tratamiento con bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad

hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). La toxicidad hematológica más frecuente es una trombocitopenia transitoria. En estudios Fase II, las plaquetas fueron más bajas en el onceavo día de cada ciclo de tratamiento con bortezomib. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa incluyendo la extensión del estudio en Fase II. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40% de la situación inicial. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pretratamiento: para un recuento de plaquetas en la situación inicial $< 75.000/\text{microlitro } (\mu\text{l})$, el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento $\leq 25.000/\text{microlitro } (\mu\text{l})$ durante el estudio, incluyendo 14% $< 10.000/\text{microlitro } (\mu\text{l})$; en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial $> 75.000/\text{microlitro } (\mu\text{l})$, sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de $\leq 25 \times 10^9/\text{litro}$ durante el estudio. Los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de bortezomib. El tratamiento con bortezomib debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es $< 25.000/\text{microlitro } (\mu\text{l})$ o en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona cuando el recuento de plaquetas es $\leq 30.000/\text{microlitro } (\mu\text{l})$ y reiniciarlo de nuevo a una dosis más baja cuando se resuelva dicha situación. Se debe evaluar cuidadosamente el potencial beneficio del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Por lo tanto, se deberían realizar con frecuencia hemogramas completos, incluyendo el recuento de plaquetas, desde el principio hasta el final del tratamiento con bortezomib.

Neuropatía periférica:

El tratamiento con bortezomib se asocia con frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5.

Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad. En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada la modificación de las pautas de dosificación de bortezomib. En estudios Fase III con un único fármaco en mieloma múltiple la neuropatía se ha tratado con medidas de soporte y otros tratamientos y se notificó una mejora en el 51% de los pacientes con neuropatía periférica $\geq$ Grado 2. La resolución se produjo en el 71% de los pacientes con neuropatía periférica grado 3 ó 4 o la neuropatía periférica que conduce a la interrupción de tratamiento en estudios Fase II.

Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales

como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichos efectos adversos.

Convulsiones:

En pacientes sin historial anterior de convulsiones o de epilepsia, se han notificado convulsiones de forma poco frecuente. Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

Hipotensión:

El tratamiento con bortezomib se puede asociar a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de los efectos adversos fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con bortezomib, no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA). Dicha neuropatía podría estar relacionada con bortezomib o este podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

Se han notificado casos de SLPR en pacientes que estaban recibiendo bortezomib. SLPR es una enfermedad neurológica rara y reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente IRM (Imágenes por Resonancia Magnética). Los pacientes que desarrollen SLPR, han de interrumpir el tratamiento con bortezomib. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con bortezomib en pacientes que, previamente, han desarrollado SLPR.

Insuficiencia cardiaca:

Durante el tratamiento con bortezomib se ha comunicado un desarrollo agudo o exacerbación de insuficiencia cardiaca congestiva, y/o nueva aparición de una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. En un ensayo Fase III comparativo y aleatorizado con un único fármaco, la incidencia de insuficiencia cardiaca en el grupo bortezomib fue similar a la del grupo dexametasona. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. Los pacientes con factores de riesgo o con existencia de insuficiencia cardiaca deben someterse a vigilancia estrecha. Se han reportado casos aislados de prolongación del intervalo QT; no se ha establecido la causalidad.

Trastornos pulmonares:

Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en pacientes en tratamiento con bortezomib. Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento con bortezomib, para determinar si son necesarias medidas diagnósticas adicionales y para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con bortezomib.

Insuficiencia renal:

Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta.

Insuficiencia hepática:

Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con bortezomib a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades. En pacientes que reciben bortezomib y múltiples medicaciones concomitantes con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis.

Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con bortezomib.

Síndrome de lisis tumoral:

Bortezomib es un agente citotóxico capaz de destruir las células plasmáticas malignas con gran rapidez, por lo que pueden producirse las complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de dicho síndrome son los que presentan una elevada carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben someterse a vigilancia estrecha, adoptando las precauciones oportunas.

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos

Se han notificado infrecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir la terapia con bortezomib.

Reacciones adversas:

En estudios de fase II, doscientos cincuenta y seis pacientes recibieron bortezomib para el tratamiento del mieloma múltiple en monoterapia o en combinación con dexametasona. El 97% de los pacientes (n = 248) experimentó una reacción adversa (RAM) a bortezomib. Se notificaron RAM que obligaron a interrumpir el tratamiento en el 17% (n = 44) de los pacientes. Los motivos de la interrupción del tratamiento se distribuyeron de manera uniforme entre los tipos más frecuentes de toxicidad y fueron neuropatía periférica (4%), trombocitopenia (4%), diarrea (2%) y fatiga (2%). En los estudios en fase II sobre mieloma múltiple (n = 256), los pacientes con aclaramientos de creatinina calculados = 50 ml/min (n = 52) presentaron una incidencia mayor de acontecimientos adversos graves (60% frente al 51 y 41% en los grupos de 51-80 ml/min y > 80 ml/min, respectivamente), con mayor frecuencia de efectos cardíacos graves, aunque ninguno especialmente llamativo. La incidencia de acontecimientos adversos graves (AAG) fue mayor en pacientes con alteraciones renales antes del tratamiento. En este análisis, el acontecimiento adverso (AA) registrado con mayor frecuencia en el grupo con cifras de aclaramiento de creatinina más bajas fue la neutropenia, pero cuando se incluyeron la creatinina sérica y el recuento absoluto de neutrófilos en el análisis no se observó relación alguna. Los pacientes de 51-65 años presentaron una incidencia similar de AA, AAG y suspensiones del tratamiento. Los menores de 50 años, un subgrupo de tamaño inferior, presentaron menos AAG y suspensiones, particularmente en lo que concierne a las clases de órganos y sistemas (COS) metabólico y vascular. El número de pacientes con alteración de las enzimas hepáticas ($= 1,5 \times$ límite superior normal [LSN] para Aspartato aminotransferasa [AST] y Alanina aminotransferasa [ALT]) fue demasiado pequeño para poder extraer conclusiones definitivas sobre la seguridad en pacientes con función hepática anormal.

Interacciones:

No se han hecho estudios formales de interacciones farmacológicas con bortezomib. Los estudios in vitro indican que es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Dada la limitada contribución (7 %) de CYP2D6 a su metabolismo, no es de esperar que el fenotipo de metabolizador lento de CYP2D6 modifique la disponibilidad general del fármaco.

Durante los ensayos clínicos se describieron hipoglucemias e hiperglucemias en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con bortezomib, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

Dosificación y Grupo Etario:

Bortezomib ha sido autorizado por la FDA y la EMEA para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple.

La FDA también aprobó en diciembre de 2006 bortezomib para pacientes con linfoma a células en manto que al menos hayan recibido un tratamiento previo.

Botemib 1 mg se utiliza por vía parenteral intravenosa (IV).

Para la aplicación (IV) se requiere agregar al vial de Botemib 1 mL de solución salina normal (cloruro de sodio al 0,9%) para obtener una concentración final de 1 miligramo/mililitro, administrar en bolo durante 3 a 5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con 9 mg/mL (0,9%) de solución de cloruro sódico para inyectables.

Agítese hasta la completa disolución del polvo. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser utilizada dentro de las 8 horas de preparación.

Tratamiento del Linfoma de células del manto, en pacientes que al menos han recibido una terapia previa.

La dosis usual inicial de Botemib recomendada es de 1,3 mg/m²/dosis administrada como una inyección intravenosa, dos veces por semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11). Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas.

Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, puede ser administrado con el esquema estándar o con el esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (los días 1, 8, 15 y 22) seguidos por un período de descanso de 13 días (los días 23 al 35).

Tratamiento de Mieloma múltiple:

a) Los pacientes no tratados previamente

Antes de iniciar el tratamiento con Botemib en combinación con melfalán y prednisona, el recuento de plaquetas debe ser $> 70 \times 10^9/L$; el recuento absoluto de neutrófilos debería ser de $1 \times 10^9 / L$ o más, y no debería haber toxicidad hematológica que remita a grado 1 o línea de base.

La pauta de dosis recomendada de Botemib para el tratamiento de mieloma múltiple en pacientes no tratados previamente, es de 1,3 mg/m²/dosis IV o SC dos veces por semana durante 6 semanas (los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32), seguidos de un período de descanso de 10 días (del 33 a 42) para los ciclos de 1 a 4; seguido de una vez por semana durante 6 semanas (los días 1, 8, 22, y 29) luego de un período de descanso de 13 días (los días 30 a 42) para los ciclos de 5 a 9.

Administrar en combinación con melfalán oral de 9 mg/m² y prednisona oral 60 mg/m² para los ciclos del 1 al 9, los días 1, 2, 3, 4. El régimen es de un total de nueve ciclos de tratamiento de 6 semanas.

b) Los pacientes en recaída

La dosis recomendada de Botemib en el tratamiento del mieloma múltiple recidivante es de 1,3 mg/m² por dosis, administrada en forma de bolo inyección intravenosa dos veces por semana durante 2 semanas (días 1, 4, 8 y 11) seguido por un período de descanso de 10 días (días 12 a 21). Si se requiere un tratamiento prolongado por más de 8 ciclos, Botemib 1,3 mg/m² puede administrarse en la pauta de dosis recomendada o en un programa de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22) seguido por un período de descanso de 13 días (días 23 a 35).

Ajustes de la dosis durante el tratamiento y la reinstauración del tratamiento en monoterapia:

El tratamiento con Botemib deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o de toxicidad hematológica de grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con Botemib con una reducción de dosis del 25% (1,3 mg/m² deben reducirse a 1,0 mg/m²; si se inicio con 1,0 mg/m² debe reducirse a 0,7 mg/m²). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Botemib, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

En los pacientes que presenten dolor neuropático o neuropatía periférica relacionados con Bortezomib, se adoptará la posología recomendada en la Tabla1. Los pacientes con neuropatía severa preexistente, sólo podrán ser tratados con Botemib tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Botemib 2,5 se utiliza por vía parenteral intravenosa (IV) o subcutánea (SC).

Para la aplicación (IV) se requiere agregar al vial de Botemib 2,5 mL de solución salina normal (cloruro de sodio al 0,9%) para obtener una concentración final de 1 miligramo/mililitro, administrar en bolo durante 3 a 5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con 9 mg/mL (0,9%) de solución de cloruro sódico para inyectables.

Para la aplicación SC de Botemib 2,5 se requiere agregar al vial 1 mL de solución salina normal (0,9%) para obtener una concentración final de 2,5 miligramo/mililitro. Agítase hasta la completa disolución del polvo. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser utilizada dentro de las 8 horas de preparación.

Para la administración subcutánea, se aconseja inyectar la solución reconstituida en los muslos (derecho o izquierdo) o el abdomen (a derecha o izquierda). Los sitios de inyección deben rotarse para inyecciones sucesivas. Las siguientes inyecciones deben administrarse al menos a 2,5 cm de un sitio anterior y nunca en zonas en el que el tejido esté blando, amoratado, eritematoso, o endurecidos. Si se producen reacciones locales en el sitio de inyección tras la administración subcutánea, se pueden administrar una solución menos concentrada de Botemib (1 mg / ml en lugar de una dosis de 2,5 mg / ml).

Vía de Administración: IV y SC

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

3.1.5.5. CYTIL FAST®

Expediente : 20098530
 Radicado : 2015118577
 Fecha : 2015/09/09
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Misoprostol 400 µg

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones: Tratamiento y prevención de la hemorragia post parto.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento y a otras prostaglandinas, no administrar durante el embarazo por sus efectos sobre el útero y su potencialidad tóxica fetal, lactancia, menores de 14 años de edad. No administrar a madres lactantes porque produce diarrea al lactante. No administrar a pacientes con patologías que predisponen a la diarrea, tales como enfermedad intestinal o inflamatoria o en pacientes deshidratados; en caso de ser estrictamente necesario el uso del medicamento en este tipo de pacientes, estos deben ser monitoreados cuidadosamente.

Contraindicaciones absolutas: Situación transversa. Prolapso de cordón. Placenta previa central total. Vasa previa. Cirugía previa del fondo uterino. Cesárea previa. Embarazo gemelar con primer feto en transversa. Lactancia. Menores de 14 años.

Contraindicaciones relativas: Embarazo gemelar con fetos en cefálica. Polihidramnios, presentación podálica. Hipertensión severa. Enfermedad cardíaca de la madre.

Precauciones y Advertencias:

En el caso del uso del producto para el tratamiento de la úlcera gástrica, se debe confirmar que no existe evidencia de embarazo antes de iniciar el uso de este medicamento. Para el uso del medicamento en la indicación de la evacuación del útero, se debe confirmar que no existe evidencia de embarazo con feto viable antes de iniciar el tratamiento. Las mujeres que se encuentran en edad reproductiva no deben iniciar el tratamiento hasta que se haya comprobado que no están embarazadas. Debe advertirse que no debe quedar en embarazo mientras dure el tratamiento, en caso de que así suceda se debe suspender el tratamiento, se desconocen sus efectos en el feto humano en desarrollo.

Adminístrese con precaución en pacientes en que la hipotensión podría precipitar complicaciones severas como enfermedad vascular cerebral o enfermedad arterial coronaria. Uso exclusivo por especialista. Venta con estricta fórmula médica y retención de la misma.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas, frecuentemente encontradas con la administración de la sustancia, en especial cuando se administran dosis altas son una prolongación de las acciones farmacológica y afectan principalmente al sistema gastrointestinal. Es frecuente la diarrea, que se presenta hasta en el 22%, de las pacientes que reciben misoprostol y guarda relación con la dosis. Aparecen también náuseas, en el 34 a 72%, y vómito, en el

12 a 41%. Son también síntomas abdominales frecuentes la flatulencia, la dispepsia y raramente (<1%) los calambres abdominales. Otro efecto secundario, muy relacionado con la dosis, es el dolor pélvico, que en el 25% de los casos es mucho más intenso que un cólico menstrual, lo mismo que dolor de cabeza, fiebre acompañada o no de escalofríos, mareos debido a los efectos vasodilatadores de la sustancia y enrojecimiento acompañado de prurito.

Interacciones: Estudios de interacciones farmacológicas entre el Misoprostol y varios antiinflamatorios no esteroideos mostraron que no afecta en la cinética del Ibuprofeno o el Diclofenaco. Estos estudios también mostraron una falta de interacción farmacológica entre la Antipirina y el Propanolol cuando estos fármacos fueron administrados con Misoprostol. Tampoco se encontró interferencia cuando el Misoprostol fue administrado con Diazepam con 2 horas de diferencia.

Dosificación y Grupo Etario:

Dos Tabletas Orodispersables generalmente como dosis única. Se pueden repetir hasta 3 veces, a intervalos tan cortos como cada 4 horas, hasta tan largos como 48 horas, dependiendo de la evolución de la paciente. Aunque con todas las dosis ensayadas se encuentran buenos porcentajes de efectividad, las dosis altas repetidas con intervalos de tiempo largos muestran una tendencia a producir mejores resultados que las dosis únicas de cantidades medias o bajas.

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 de la nueva concentración
- Información para prescribir versión 31/08/2015.

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

Composición: Misoprostol 400 µg

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones: Tratamiento y prevención de la hemorragia post parto.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento y a otras prostaglandinas, no administrar durante el embarazo por sus efectos sobre el útero y su potencialidad tóxica fetal, lactancia, menores de 14 años de edad. No administrar a madres lactantes porque produce diarrea al lactante. No administrar a pacientes con patologías que predisponen a la diarrea, tales como enfermedad intestinal o inflamatoria o en pacientes deshidratados; en caso de ser estrictamente necesario el uso del medicamento en este tipo de pacientes, estos deben ser monitoreados cuidadosamente.

Contraindicaciones absolutas: Situación transversa. Prolapso de cordón. Placenta previa central total. Vasa previa. Cirugía previa del fondo uterino. Cesárea previa. Embarazo gemelar con primer feto en transversa. Lactancia. Menores de 14 años. **Contraindicaciones relativas:** Embarazo gemelar con fetos en cefálica. Polihidramnios, presentación podálica. Hipertensión severa. Enfermedad cardíaca de la madre.

Precauciones y Advertencias:

En el caso del uso del producto para el tratamiento de la úlcera gástrica, se debe confirmar que no existe evidencia de embarazo antes de iniciar el uso de este medicamento. Para el uso del medicamento en la indicación de la evacuación del útero, se debe confirmar que no existe evidencia de embarazo con feto viable antes de iniciar el tratamiento. Las mujeres que se encuentran en edad reproductiva no deben iniciar el tratamiento hasta que se haya comprobado que no están embarazadas. Debe advertirse que no debe quedar en embarazo mientras dure el tratamiento, en caso de que así suceda se debe suspender el tratamiento, se desconocen sus efectos en el feto humano en desarrollo.

Adminístrese con precaución en pacientes en que la hipotensión podría precipitar complicaciones severas como enfermedad vascular cerebral o enfermedad arterial coronaria. Uso exclusivo por especialista. Venta con estricta fórmula médica y retención de la misma.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas, frecuentemente encontradas con la administración de la sustancia, en especial cuando se administran dosis altas son una prolongación de las acciones farmacológica y afectan principalmente al sistema gastrointestinal. Es frecuente la diarrea, que se presenta hasta en el 22%, de las pacientes que reciben misoprostol y guarda relación con la dosis. Aparecen también náuseas, en el 34 a 72%, y vómito, en el 12 a 41%. Son también síntomas abdominales frecuentes la flatulencia, la dispepsia y raramente (<1%) los calambres abdominales. Otro efecto secundario, muy relacionado con la dosis, es el dolor pélvico, que en el 25% de los

casos es mucho más intenso que un cólico menstrual, lo mismo que dolor de cabeza, fiebre acompañada o no de escalofríos, mareos debido a los efectos vasodilatadores de la sustancia y enrojecimiento acompañado de prurito.

Interacciones: Estudios de interacciones farmacológicas entre el Misoprostol y varios antiinflamatorios no esteroides mostraron que no afecta en la cinética del Ibuprofeno o el Diclofenaco. Estos estudios también mostraron una falta de interacción farmacológica entre la Antipirina y el Propanolol cuando estos fármacos fueron administrados con Misoprostol. Tampoco se encontró interferencia cuando el Misoprostol fue administrado con Diazepam con 2 horas de diferencia.

Dosificación y Grupo Etario:

Dos Tabletas Orodispersables generalmente como dosis única. Se pueden repetir hasta 3 veces, a intervalos tan cortos como cada 4 horas, hasta tan largos como 48 horas, dependiendo de la evolución de la paciente. Aunque con todas las dosis ensayadas se encuentran buenos porcentajes de efectividad, las dosis altas repetidas con intervalos de tiempo largos muestran una tendencia a producir mejores resultados que las dosis únicas de cantidades medias o bajas.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 12.1.0.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión 31/08/2015, para el producto de la referencia.

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

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. ARNUITY ELLIPTA (FUROATO DE FLUTICASONA) 100 µg y 200 µg POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente : 20097275

Radicado : 2015107064
Fecha : 27/08/2015
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.
Fabricante : Glaxo Operations UK Ltd

Composición: Furoato de fluticasona micronizado 100 µg y 200 µg

Forma farmacéutica: Polvo para Inhalación

Indicaciones: Arnuity Ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento del asma.

Contraindicaciones: Arnuity Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche, o quienes hayan demostrado hipersensibilidad a furoato de fluticasona o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Arnuity Ellipta no debe utilizarse para tratar los síntomas de asma agudo, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida. El aumento en el uso de los broncodilatadores de acción rápida para aliviar los síntomas indica un deterioro del control del asma, por lo que el paciente debe ser examinado por un médico.

Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede ocurrir broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida. Arnuity Ellipta debe suspenderse de inmediato, el paciente debe ser evaluado y debe iniciarse un tratamiento alternativo si es necesario.

Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente con dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión del eje HPA, disminución de la densidad mineral ósea, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, catarata y glaucoma.

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticoesteroides, Arnuity Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) que reciben corticoesteroides inhalados. En estudios con pacientes con asma, no se observó diferencia en la incidencia de neumonía con Arnuity Ellipta 100 mcg comparado con placebo. No se puede excluir un aumento en

la incidencia de neumonía en pacientes asmáticos con dosis más altas de corticoesteroides inhalados.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos:

En el programa de desarrollo de Arnuity Ellipta en asma se incluyeron un total de mas de 6000 pacientes en una evaluación integral de reacciones adversas; se trataron mas de 1600 sujetos con 100 microgramos de Arnuity Ellipta y mas de 600 sujetos fueron tratados con 200 microgramos de Arnuity Ellipta.

Se observaron las siguientes reacciones adversas con una frecuencia de 3% o mas, y fueron mas altas que con placebo, en sujetos recibiendo Arnuity Ellipta en monoterapia en los principales estudios de eficacia.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy comunes: $\geq 1/10$
 Comunes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
 Poco Comunes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.
 Raras: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
 Muy raras: $< 1/10000$

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de tracto respiratorio superior, Bronquitis, Influenza Candidiasis de boca y garganta	Comunes
Trastornos de sistema nervioso	Cefalea	Muy Comunes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo, Sinusitis, Faringitis. Tos	Muy Comunes Comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Comunes

Datos post comercialización:
 No existen datos relevantes disponibles.

Interacciones: Se consideran poco probables las interacciones farmacológicas mediadas por furoato de fluticasona a dosis clínicas, debido a las bajas concentraciones plasmáticas logradas después de la dosificación inhalada.

Interacción con inhibidores del CYP3A4:

El furoato de fluticasona es eliminado rápidamente mediante metabolismo de primer paso mediado por la enzima hepática CYP3A4.

Se aconseja tener precaución al co-administrar con inhibidores potentes del CYP 3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir), ya que existe el potencial de un aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona, lo que podría ocasionar reacciones adversas.

Dosificación y Grupo Etario:

Arnuity Ellipta solo es para uso mediante inhalación. Arnuity Ellipta debe administrarse una vez al día a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin deglutirla.

Debe advertirse a los pacientes que Arnuity Ellipta debe utilizarse de forma regular, incluso en ausencia de síntomas.

Los pacientes deben ser reevaluados de forma regular por un profesional de la salud, para que la concentración de furoato de fluticasona que están recibiendo se mantenga en forma óptima, y sólo sea modificada por recomendación médica.

Poblaciones:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores:

100 ó 200 microgramos una vez al día.

Si los pacientes están inadecuadamente controlados con Arnuity Ellipta 100 microgramos debe considerarse aumentar la dosis a 200 microgramos, lo que puede proporcionar mejoría adicional en el control del asma.

Niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Arnuity Ellipta en niños menores de 12 años de edad.

Ancianos:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Un estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, mostró un aumento del triple en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (tanto la Cmax y el AUC).

dosificación. Esto debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida. Arnuity Ellipta debe suspenderse de inmediato, el paciente debe ser evaluado y debe iniciarse un tratamiento alternativo si es necesario.

Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente con dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión del eje HPA, disminución de la densidad mineral ósea, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, catarata y glaucoma.

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticoesteroides, Arnuity Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) que reciben corticoesteroides inhalados. En estudios con pacientes con asma, no se observó diferencia en la incidencia de neumonía con Arnuity Ellipta 100 mcg comparado con placebo. No se puede excluir un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes asmáticos con dosis más altas de corticoesteroides inhalados.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos:

En el programa de desarrollo de Arnuity Ellipta en asma se incluyeron un total de mas de 6000 pacientes en una evaluación integral de reacciones adversas; se trataron mas de 1600 sujetos con 100 microgramos de Arnuity Ellipta y mas de 600 sujetos fueron tratados con 200 microgramos de Arnuity Ellipta.

Se observaron las siguientes reacciones adversas con una frecuencia de 3% o mas, y fueron mas altas que con placebo, en sujetos recibiendo Arnuity Ellipta en monoterapia en los principales estudios de eficacia.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy comunes:	$\geq 1/10$
Comunes:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco Comunes:	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$.
Raras:	$\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Muy raras:	$< 1/10000$

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de tracto respiratorio superior, Bronquitis, Influenza Candidiasis de boca y garganta	Comunes
Trastornos de sistema nervioso	Cefalea	Muy Comunes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo, Sinusitis, Faringitis. Tos	Muy Comunes Comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Comunes

Datos post comercialización:

No existen datos relevantes disponibles.

Interacciones: Se consideran poco probables las interacciones farmacológicas mediadas por furoato de fluticasona a dosis clínicas, debido a las bajas concentraciones plasmáticas logradas después de la dosificación inhalada.

Interacción con inhibidores del CYP3A4:

El furoato de fluticasona es eliminado rápidamente mediante metabolismo de primer paso mediado por la enzima hepática CYP3A4.

Se aconseja tener precaución al co-administrar con inhibidores potentes del CYP 3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir), ya que existe el potencial de un aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona, lo que podría ocasionar reacciones adversas.

Dosificación y Grupo Etario:

Arnuity Ellipta solo es para uso mediante inhalación. Arnuity Ellipta debe administrarse una vez al día a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin deglutirla.

Debe advertirse a los pacientes que Arnuity Ellipta debe utilizarse de forma regular, incluso en ausencia de síntomas.

Los pacientes deben ser reevaluados de forma regular por un profesional de la salud, para que la concentración de furoato de fluticasona que están recibiendo se mantenga en forma óptima, y sólo sea modificada por recomendación médica.

Poblaciones:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores:

100 ó 200 microgramos una vez al día.

Si los pacientes están inadecuadamente controlados con Arnuity Ellipta 100 microgramos debe considerarse aumentar la dosis a 200 microgramos, lo que puede proporcionar mejoría adicional en el control del asma.

Niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Arnuity Ellipta en niños menores de 12 años de edad.

Ancianos:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Un estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, mostró un aumento del triple en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (tanto la C_{max} y el AUC.

Debe tenerse precaución al administrar en pacientes con insuficiencia hepática ya que pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas al uso de corticoesteroides.

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave la dosis máxima es 100 microgramos.

Vía de Administración: Inhalada

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 11.1.2.0.N10.

Adicionalmente, la Sala considera que el intresado debe allegar el inserto y la información para prescribir en español

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

3.1.6.2. LUTECIO 177 0,925-97 GBq/vial

Expediente : 20097303
Radicado : 2015107325
Fecha : 27/08/2015
Interesado : Pronuclear SAS
Fabricante : National Centre for Nuclear Research_

Composición: Cada vial contiene: Lutecio (^{177}Lu) cloruro 0,925 - 97 GBq

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Para ser utilizado sólo para el marcaje de moléculas transportadoras, que han sido desarrollados y autorizados específicamente para radiomarcaje con este radionúclido.

Contraindicaciones: No administrar este producto directamente al paciente.

Está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al Lutecio (^{177}Lu) Cloruro o a alguno de los excipientes.
- Embarazo establecido o sospecha del mismo, la lactancia materna, planificación del embarazo.
- Cuando el embarazo no ha sido descartado.

Para obtener información sobre las contraindicaciones en particular, con medicamentos preparados con Lutecio (^{177}Lu) mediante radiomarcaje con el producto, consulte el resumen de las características del producto y/o prospecto del medicamento particular que se va a marcar.

Precauciones y Advertencias:

El contenido del vial del producto no debe ser administrado directamente al paciente, pero debe ser utilizado para el marcaje de moléculas transportadoras, como los anticuerpos monoclonales, péptidos u otros substratos.

Para cada paciente, la exposición a la radiación debe estar justificada por el beneficio probable del procedimiento farmacéutico con el uso de este producto. La cantidad requerida para el radiomarcaje y la cantidad del medicamento marcado con Lutecio (^{177}Lu) que se administre al paciente, debe ser tan bajo como sea razonablemente posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

Para obtener información relativa a las advertencias y precauciones especiales para el uso del medicamento marcado con Lutecio (^{177}Lu) referirse al resumen de las características del producto / prospecto del medicamento a marcar.

Población Pediátrica:

Debe tenerse especial cuidado al administrar medicamentos radiactivos a los niños y adolescentes (de 2 a 16 años).

Reacciones adversas:

Las reacciones posibles adversas después de la administración intravenosa de un producto medicinal marcado con Lutecio (^{177}Lu), serán dependientes del producto medicinal específico que se esté usando. Tal información será suministrada en Resumen de Características del Producto o Prospecto del producto medicinal a ser marcado. Para cada paciente, exposición a la ionización de la radiación debe ser justificable sobre la base del beneficio clínico. La actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y un potencial para el desarrollo de defectos hereditarios.

La dosis de radiación resultante de la exposición terapéutica puede dar lugar a una mayor incidencia de cáncer y mutaciones. En todos los casos, es necesario para asegurar que los riesgos de la radiación son menores que los de la propia enfermedad

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción de lutecio (^{177}Lu) cloruro con otros medicamentos, porque LutaPol es una solución de precursor de radiomarcage de medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de ^{177}Lu -Dotatae absorbida por humanos, está calculada basada en modelo de rata.

La dosis de radiación recibida por los distintos órganos tras la administración de un medicamento marcado con lutecio (^{177}Lu) dependerá del medicamento específico que se va a marcar radioactivamente. La información sobre la dosimetría de la radiación de cada medicamento distinto tras la administración del preparado marcado radioactivamente está disponible en el resumen de las características del producto/prospecto del medicamento concreto a ser radiomarcado.

La siguiente tabla de dosimetría es presentada para evaluar la dosis absorbida de ^{177}Lu -Dotatae

La dosimetría estimada se basa en el estudio de distribución en rata y los cálculos fueron efectuados de acuerdo a las recomendaciones MIRD/ICRP.

Órgano	Rad/mCi	mGy/MBq
Suprarenales	5.670 ± 0.86	1.533 ± 0.233
Intestino grueso bajo	3.289 ± 1.17	0.889 ± 0.316
Intestino delgado	0.172 ± 0.06	0.047 ± 0.015
Estómago	0.461 ± 0.09	0.125 ± 0.023
Intestino grueso superior	0.440 ± 0.10	0.119 ± 0.028
Pared cardiaca	0.042 ± 0.01	0.011 ± 0.002
Riñones	2.477 ± 0.17	0.670 ± 0.047
Hígado	0.086 ± 0.02	0.023 ± 0.005
Pulmones	0.029 ± 0.01	0.008 ± 0.002
Músculo	0.038 ± 0.01	0.010 ± 0.004
Pancreas	11.12 ± 2.07	3.006 ± 0.561
Médula ósea	0.360 ± 0.05	0.097 ± 0.014
Superficie ósea	1.926 ± 0.23	0.521 ± 0.061
Bazo	0.074 ± 0.02	0.020 ± 0.004
Pared de la vejiga	1.322 ± 0.16	0.357 ± 0.042
Cuerpo total	0.116 ± 0.03	0.031 ± 0.007

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión 2014.09.08
- Información para prescribir versión 2014.09.08

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

Composición: Cada vial contiene: Lutecio (^{177}Lu) cloruro 0,925 - 97 GBq

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Para ser utilizado sólo para el marcaje de moléculas transportadoras, que han sido desarrollados y autorizados específicamente para radiomarcaje con este radionúclido.

Contraindicaciones: No administrar este producto directamente al paciente.

Está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al Lutecio (^{177}Lu) Cloruro o a alguno de los excipientes.
- Embarazo establecido o sospecha del mismo, la lactancia materna, planificación del embarazo.
- Cuando el embarazo no ha sido descartado.

Para obtener información sobre las contraindicaciones en particular, con medicamentos preparados con Lutecio (^{177}Lu) mediante radiomarcaje con el producto, consulte el resumen de las características del producto y/o prospecto del medicamento particular que se va a marcar.

Precauciones y Advertencias:

El contenido del vial del producto no debe ser administrado directamente al paciente, pero debe ser utilizado para el marcaje de moléculas transportadoras, como los anticuerpos monoclonales, péptidos u otros substratos.

Para cada paciente, la exposición a la radiación debe estar justificada por el beneficio probable del procedimiento farmacéutico con el uso de este producto. La cantidad requerida para el radiomarcaje y la cantidad del medicamento marcado con Lutecio (^{177}Lu) que se administre al paciente, debe ser tan bajo como sea razonablemente posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

Para obtener información relativa a las advertencias y precauciones especiales para el uso del medicamento marcado con Lutecio (^{177}Lu) referirse al resumen de las características del producto / prospecto del medicamento a marcar.

Población Pediátrica:

Debe tenerse especial cuidado al administrar medicamentos radiactivos a los niños y adolescentes (de 2 a 16 años).

Reacciones adversas:

Las reacciones posibles adversas después de la administración intravenosa de un producto medicinal marcado con Lutecio (^{177}Lu), serán dependientes del producto medicinal específico que se esté usando. Tal información será suministrada en Resumen de Características del Producto o Prospecto del producto medicinal a ser marcado. Para cada paciente, exposición a la ionización de la radiación debe ser justificable sobre la base del beneficio clínico. La actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y un potencial para el desarrollo de defectos hereditarios.

La dosis de radiación resultante de la exposición terapéutica puede dar lugar a una mayor incidencia de cáncer y mutaciones. En todos los casos, es necesario para asegurar que los riesgos de la radiación son menores que los de la propia enfermedad

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción de lutecio (^{177}Lu) cloruro con otros medicamentos, porque LutaPol es una solución de precursor de radiomarcaje de medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de ^{177}Lu -Dotatae absorbida por humanos, está calculada basada en modelo de rata.

La dosis de radiación recibida por los distintos órganos tras la administración de un medicamento marcado con lutecio (^{177}Lu) dependerá del medicamento específico que se va a marcar radioactivamente. La información sobre la dosimetría de la radiación de cada medicamento distinto tras la administración del preparado marcado radioactivamente está disponible en el resumen de las características del producto/prospecto del medicamento concreto a ser radiomarcado.

La siguiente tabla de dosimetría es presentada para evaluar la dosis absorbida de ^{177}Lu -Dotatae

La dosimetría estimada se basa en el estudio de distribución en rata y los cálculos fueron efectuados de acuerdo a las recomendaciones MIRD/ICRP.

Órgano	Rad/mCi	mGy/MBq
Suprarenales	5.670 ± 0.86	1.533 ± 0.233
Intestino grueso bajo	3.289 ± 1.17	0.889 ± 0.316
Intestino delgado	0.172 ± 0.06	0.047 ± 0.015
Estómago	0.461 ± 0.09	0.125 ± 0.023
Intestino grueso superior	0.440 ± 0.10	0.119 ± 0.028
Pared cardiaca	0.042 ± 0.01	0.011 ± 0.002
Riñones	2.477 ± 0.17	0.670 ± 0.047
Hígado	0.086 ± 0.02	0.023 ± 0.005
Pulmones	0.029 ± 0.01	0.008 ± 0.002
Músculo	0.038 ± 0.01	0.010 ± 0.004
Pancreas	11.12 ± 2.07	3.006 ± 0.561
Médula ósea	0.360 ± 0.05	0.097 ± 0.014
Superficie ósea	1.926 ± 0.23	0.521 ± 0.061
Bazo	0.074 ± 0.02	0.020 ± 0.004
Pared de la vejiga	1.322 ± 0.16	0.357 ± 0.042
Cuerpo total	0.116 ± 0.03	0.031 ± 0.007

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 2014.09.08 y la Información para prescribir versión 2014.09.08, para el producto de la referencia.

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

3.1.6.3. PAZEO SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20097656
 Radicado : 2015110419
 Fecha : 25/08/2015
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A
 Fabricante : Alcon – Couvreur N.V

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 25 de 2015 SEMPB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Composición: Cada mL contiene 7.76 mg de clorhidrato de olopatadina

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Tratamiento de la picazón ocular asociada a conjuntivitis alérgica.

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

Precauciones y Advertencias:

La solución de Clorhidrato de Olopatadina contiene Cloruro de Benzalconio el cual puede causar irritación ocular y se sabe que altera el color de las lentes de contacto blandas. Evite el contacto con las lentes de contacto blandas.

Los pacientes deben ser instruidos para quitar las lentes de contacto antes de la aplicación de la Solución de Clorhidrato de Olopatadina.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración de Olopatadina en la fertilidad humana.

Olopatadina puede ser utilizado por las mujeres en edad fértil.

Embarazo:

No hay datos sobre la utilización de Olopatadina en mujeres embarazadas.

Se considera que no tiene efectos sobre el embarazo ya que la exposición sistémica a Olopatadina es insignificante por vía tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng * h / ml en humanos administrando 1 gota de 0,77% de Olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días).

Antes de prescribir Olopatadina a una mujer embarazada, se debe considerar el balance entre el beneficio de la administración a la mujer con el riesgo sobre el feto.

Lactancia:

Basados en el bajo nivel de Olopatadina presente en plasma humano después de la administración tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng * h / ml en humanos administrando 1 gota

de 0,77% de Olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días), se espera que la concentración de Olopatadina presente en la leche materna sea insignificante.

Sin embargo, como no hay datos disponibles de la concentración de metabolitos de Olopatadina en la leche humana tras la administración ocular, el riesgo para el lactante no debe ser excluido.

Los pacientes deben ser informados de que los antihistamínicos pueden afectar la producción de leche de una mujer lactante

Antes de prescribir Olopatadina a una madre lactante, se debe considerar el balance entre el beneficio de la administración a la mujer con el riesgo sobre el lactante.

Reacciones adversas:

Lista tabulada de Reacciones Adversas (Estudios Clínicos)

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con (Olopatadina solución oftálmica) 7mg/ml y son clasificadas de acuerdo a la subsecuente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) 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 Preferidos MedDRA (v. 17.0)
Trastornos del sistema nervioso	Común: disgeusia Poco frecuente: dolor de cabeza
Trastornos Oculares	Común: ojo seco, visión borrosa, sensación anormal en el ojo. Poco frecuentes: dolor ocular, irritación ocular, prurito ocular, hiperemia ocular, formación de costras en el borde del párpado
Trastornos respiratorios torácicos y mediastinales	Poco frecuentes: sequedad de garganta

Interacciones: Ninguna interacción clínica relevante ha sido descrita.

Dosificación y Grupo Etario: Una gota en cada ojo afectado una vez al día.

Vía de Administración: Tópica Oftálmica

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 mL contiene 7.76 mg de clorhidrato de olopatadina

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Tratamiento de la picazón ocular asociada a conjuntivitis alérgica.

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

Precauciones y Advertencias:

La solución de Clorhidrato de Olopatadina contiene Cloruro de Benzalconio el cual puede causar irritación ocular y se sabe que altera el color de las lentes de contacto blandas.

Evite el contacto con las lentes de contacto blandas.

Los pacientes deben ser instruidos para quitar las lentes de contacto antes de la aplicación de la Solución de Clorhidrato de Olopatadina.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración de Olopatadina en la fertilidad humana.

Olopatadina puede ser utilizado por las mujeres en edad fértil.

Embarazo:

No hay datos sobre la utilización de Olopatadina en mujeres embarazadas.

Se considera que no tiene efectos sobre el embarazo ya que la exposición sistémica a Olopatadina es insignificante por vía tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng *

h / ml en humanos administrando 1 gota de 0,77% de Olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días).

Antes de prescribir Olopatadina a una mujer embarazada, se debe considerar el balance entre el beneficio de la administración a la mujer con el riesgo sobre el feto.

Lactancia:

Basados en el bajo nivel de Olopatadina presente en plasma humano después de la administración tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng * h / ml en humanos administrando 1 gota de 0,77% de Olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días), se espera que la concentración de Olopatadina presente en la leche materna sea insignificante.

Sin embargo, como no hay datos disponibles de la concentración de metabolitos de Olopatadina en la leche humana tras la administración ocular, el riesgo para el lactante no debe ser excluido.

Los pacientes deben ser informados de que los antihistamínicos pueden afectar la producción de leche de una mujer lactante

Antes de prescribir Olopatadina a una madre lactante, se debe considerar el balance entre el beneficio de la administración a la mujer con el riesgo sobre el lactante.

Reacciones adversas:

Lista tabulada de Reacciones Adversas (Estudios Clínicos)

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con (Olopatadina solución oftálmica) 7mg/ml y son clasificadas de acuerdo a la subsecuente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) 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 Preferidos MedDRA (v. 17.0)
Trastornos del sistema nervioso	Común: disgeusia Poco frecuente: dolor de cabeza
Trastornos Oculares	Común: ojo seco, visión borrosa, sensación anormal en el ojo. Poco frecuentes: dolor ocular, irritación ocular, prurito ocular, hiperemia ocular, formación de costras en el borde del párpado
Trastornos respiratorios torácicos y mediastinales	Poco frecuentes: sequedad de garganta

Interacciones: Ninguna interacción clínica relevante ha sido descrita.

Dosificación y Grupo Etario: Una gota en cada ojo afectado una vez al día.

Vía de Administración: Tópica Oftálmica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 11.3.14.0.N10

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

3.1.6.4. BRILINTA® 60 mg

Expediente : 20097742
 Radicado : 2015111467
 Fecha : 26/08/2015
 Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.
 Fabricante : AstraZeneca AB

Composición: Cada comprimido contiene 60 mg de ticagrelor

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones: Brilinta 60 mg está indicado en la prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con historia de infarto al miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y con alto riesgo de desarrollar eventos trombóticos

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ticagrelor o a alguno de los excipientes
- Sangrado patológico activo
- Antecedentes de hemorragia intracraneal
- Insuficiencia hepática grave

Precauciones y Advertencias:

- Debido al riesgo incrementado de sangrado, úsese con precaución en pacientes propensos a sangrar y pacientes con administración concomitante de medicamentos que puedan aumentar el riesgo de sangrado.
- Si un paciente requiere someterse a una cirugía electiva y no se desea el efecto antiagregante, se debe suspender Brilinta 5 días antes de la cirugía.
- Úsese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, pacientes en riesgo de eventos bradicárdicos y pacientes con antecedentes de infarto del miocardio con accidente cerebrovascular isquémico previo para tratamiento de más de un año.
- Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con Brilinta. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con Brilinta debe ser suspendido.
- No se recomienda el Uso de Brilinta con dosis de mantenimiento de ASA por encima de 300 mg.
- Evitar la co-administración de Brilinta con inhibidores potentes CYP3A4 ya que la coadministración puede aumentar considerablemente la exposición a Brilinta.
- La discontinuación prematura incrementa el riesgo de eventos cardíacos. Si el tratamiento debe ser suspendido temporalmente, este debe re-iniciarse tan pronto como sea posible cuando los beneficios superen los riesgos.

Reacciones adversas:

Brilinta® 60 y 90 mg:

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de Brilinta® se ha evaluado en dos extensos estudios fase 3 de desenlace (Plato y Pegasus) que incluyeron más de 39.000 pacientes. A continuación se discuten las reacciones adversas del medicamento observadas en estos estudios.

La seguridad de Brilinta® en pacientes con síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST) se evaluó en el estudio PLATO que comparó Brilinta® 90 mg dos veces al día con el clopidogrel de 75 mg una vez al día, ambos asociados con ASA y otros tratamientos convencionales.

La mediana de la duración del tratamiento con Brilinta® fue de 277 días.

En PLATO, los pacientes tratados con Brilinta® tuvieron una incidencia más alta de discontinuación debido a eventos adversos que con clopidogrel (7.4% vs. 5.4%).

La seguridad de Brilinta® en pacientes con historia de IM (IM ocurrido por lo menos un año antes) y alto riesgo de desarrollar evento trombótico se evaluó en el estudio Pegasus, el cual comparó pacientes tratados con Brilinta® 60 mg dos veces al día o 90 mg dos veces al día combinado con ASA, con tratamiento con solo ASA y otras terapias estándar. La duración media del tratamiento con Brilinta® 60 mg fue 29.4 meses. En el Pegasus los pacientes tratados con Brilinta® tuvieron una incidencia más alta de discontinuación debido a eventos adversos comparados con los que recibieron tratamiento con solo ASA (16.1% para ticagrelor 60 mg con ASA vs. 8.5% con solo ASA). Las reacciones adversas al medicamento reportadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron sangrado y disnea.

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas observadas con Brilinta® en los estudios Plato y Pegasus (Tabla 1) se enumeran según la terminología MedDRA, por sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Dentro de cada categoría de sistema de clasificación de órganos y frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se clasifican de acuerdo con las siguientes convenciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos fase 3 Plato y Pegasus

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>			Sangrado de tumores ^b	
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Trastornos sanguíneos, sangrado ^c			

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	Hiperuricemia ^a	Gota		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Confusión	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareo Síncope	Hemorragia intracraneal	
<i>Trastornos oftalmológicos</i>			Hemorragia ocular ^d	
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>		Vértigo	Hemorragia del oído	
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>	Disnea	Sangrados del sistema respiratorio ^e		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Hemorragia gastrointestinal ^f , Diarrea, Náuseas	Hemorragia retroperitoneal	
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>		Sangrado subcutáneo o dérmico ^g , Prurito		
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y hueso</i>			Sangrado muscular ^h	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Sangrado del tracto urinario ⁱ		
<i>Trastornos del sistema reproductivo y del seno</i>			Sangrado del sistema reproductivo ^j	
<i>Investigaciones</i>		Creatinina sérica aumentada ^a		

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</i>		Hemorragia post-procedimiento. traumáticas ^k		

^a Frecuencias derivadas de observaciones de laboratorio (ácido úrico hasta > ULN desde el nivel basal, por debajo ó dentro del rango de referencia. Incrementos de la creatinina >50% desde el nivel basal) y frecuencia no cruda de reporte de eventos adversos).

^b por ej., sangrado por cáncer vesical, cáncer gástrico, cáncer de colon.

^c por ej., tendencia aumentada a equimosis, hematoma espontáneo, diátesis hemorrágica.

^d por ej., hemorragia conjuntival, retiniana, intraocular.

^e por ej., epistaxis, hemoptisis.

^f por ej., hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia de úlcera gástrica.

^g por ej., equimosis, hemorragia cutánea, petequias.

^h por ej., hemartrosis, hemorragia muscular.

ⁱ por ej., hematuria, cistitis hemorrágica.

^j por ej., hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia postmenopáusica.

^k por ej., contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática.

Hallazgos de sangrado en el Pegasus:

En la Tabla 3 se muestra el resultado global de eventos de sangrado en el estudio PEGASUS.

Tabla 3 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 36 meses (PEGASUS)

	BRILINTA® 60 mg dos veces al día con ASA N=6958		ASA solo N=6996	
Puntos finales de seguridad	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	Valor p
Categorías de sangrado definidas por el TIMI				
TIMI Mayor	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatal	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
HIC	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
Otros TIMI Mayor	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Mayor o Menor	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Mayor o Menor o que requirió atención médica	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
Categorías de sangrado definidas por PLATO				
Mayor PLATO	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatal/Que pone en peligro la vida	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
Otros PLATO mayor	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
PLATO Mayor o Menor	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

Definiciones de categoría de sangrado:

TIMI Mayor: Sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) $\geq 50\text{g/L}$, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Fatal: Un evento de sangrado que condujo directamente a la muerte en el término de 7 días.

HIC: Hemorragia intracraneal.

Otro TIMI Mayor: Sangrado Mayor TIMI no HIC no fatal.

TIMI menor: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

TIMI que requirió atención médica: Requirió intervención, O condujo a hospitalización, O suscitó evaluación rápida.

PLATO Mayor fatal/que pone en peligro la vida: Sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera presores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción $>50\text{g/L}$ en la hemoglobina o ≥ 3 unidades de glóbulos rojos transfundidos, O transfusión de ≥ 4 unidades de glóbulos rojos.

Otro PLATO Mayor: Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO Menor: Requiere intervención médica para detener o tratar el sangrado.

En Pegasus, el sangrado Mayor TIMI con Brilinta® 60 mg dos veces al día fue mayor que con ASA solo. No se observó aumento del sangrado en cuanto a sangrado fatal, y solo se encontró un incremento menor en las hemorragias intracraneales, en comparación con el tratamiento con solo ASA. Se produjeron pocos eventos de sangrado fatal en el estudio, 11 (0.3%) con Brilinta® 60 mg y 12 (0.3%) con tratamiento con solo ASA. El riesgo aumentado observado de sangrado Mayor TIMI con Brilinta® 60 mg se debió principalmente a una frecuencia más alta de Otro sangrado Mayor TIMI determinado por eventos en el SOC gastrointestinal.

Se observaron patrones de sangrado aumentados similares a sangrado Mayor TIMI para las categorías de sangrado Mayor o Menor TIMI y Mayor definido por PLATO y Mayor o Menor definido por PLATO (véase Tabla 3). La discontinuación del tratamiento fue más frecuente con Brilinta® 60 mg comparado con tratamiento con ASA solo (6.2% y 1.5%, respectivamente). La mayoría de estos sangrados fueron de menor severidad (clasificados como TIMI que requirió atención médica), por ej., epistaxis, equimosis y hematomas.

El perfil de sangrado con Brilinta® 60 mg fue consistente a través de múltiples subgrupos predefinidos (por ej., según edad, género, peso, raza, región geográfica, condiciones concurrentes, terapia concomitante e historia médica) para sangrado Mayor TIMI, Mayor o Menor TIMI, y eventos de sangrado Mayor definidos por PLATO.

Sangrado intracraneal: Se reportaron HICs espontáneas a tasas similares para Brilinta® 60 mg y tratamiento con ASA solo (n=13, 0.2% en ambos grupos de tratamiento). Las HICs traumáticas y como resultado de procedimientos mostraron un incremento menor con el tratamiento con Brilinta® 60 mg (n=15, 0.2%) comparado con ASA solo (n=10, 0.1%). Se produjeron 6 HICs fatales con Brilinta® 60 mg y 5 HICs fatales con tratamiento con ASA solo. La incidencia de sangrado intracraneal fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la morbilidad significativa y factores de riesgo cardiovascular de la población en estudio.

Disnea:

Brilinta® 60 y 90 mg:

En el estudio PLATO, reacciones adversas de disnea fueron reportadas en 13.8% de los pacientes del grupo del ticagrelor 90 mg dos veces al día y en 7.8% de los pacientes del grupo del clopidogrel 75 mg una vez al día. La mayoría de las RA reportadas de disnea fueron de intensidad leve a moderada y a menudo se resolvieron sin la necesidad de interrumpir el tratamiento. La disnea se observó generalmente durante la fase inicial del tratamiento, y el 87% de los pacientes que presentaron disnea sufrieron un solo episodio. Reacciones adversas serias de disnea se presentaron en 0.7% del grupo tomando ticagrelor y 0.4% del grupo tomando clopidogrel. Los pacientes que presentaron disnea

tendieron a ser de edad más avanzada y a padecer con mayor frecuencia disnea, ICC, EPOC o asma antes del estudio. Los resultados del estudio PLATO no indican que la mayor frecuencia con Brilinta® se deba a la aparición o al empeoramiento de una cardiopatía o neumopatía. No hubo indicación alguna de que Brilinta® afectara la función pulmonar.

En Pegasus, se reportó disnea en el 14.2% de pacientes que estaban tomando Brilinta® 60 mg dos veces al día y en el 5.5% de pacientes tratados con ASA solo. Al igual que el PLATO, la mayor parte de la disnea reportada fue de intensidad leve a moderada.

Interacciones:

Brilinta® 60 y 90 mg:

Interacciones farmacológicas:

Efectos de otros medicamentos en Brilinta®

Fármacos metabolizados por la forma CYP3A4:

Ketoconazol (potente inhibidor de la CYP3A4). La coadministración del ketoconazol con el ticagrelor produjo aumentos de 2.4 veces de la concentración plasmática máxima (C_{max}) del ticagrelor y de 7.3 veces de su área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC). La C_{max} y el ABC del metabolito activo disminuyeron un 89% y un 56%, respectivamente. Se prevé que otros inhibidores potentes de la CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tendrán efectos similares, por lo que no deben coadministrarse con Brilinta®.

Diltiazem (inhibidor moderado de la CYP3A4). La coadministración del diltiazem con el ticagrelor produjo aumentos del 69% y del 174%, de la C_{max} y el ABC del ticagrelor, respectivamente, así como una disminución del 38% de la C_{max} del metabolito activo, sin alterar su ABC. El ticagrelor no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del diltiazem. Brilinta® también puede coadministrarse con otros inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina, fluconazol y verapamilo).

Rifampicina y otros inductores de la CYP3A4:

La coadministración de la rifampicina con el ticagrelor disminuyó un 73% la C_{max} del ticagrelor y un 86% su ABC. La C_{max} del metabolito activo no varió y su ABC disminuyó un 46%. Se prevé que otros inductores de la CYP3A4 (por ejemplo fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) también reducirán la exposición al ticagrelor y quizás la eficacia de Brilinta®.

Ciclosporina (PgP e inhibidor de CYP3A):

La coadministración de ciclosporina (600 mg) con ticagrelor incrementó la $C_{\max}$ y AUC de ticagrelor 2.3 y 2.8 veces, respectivamente. El AUC del metabolito activo aumentó un 32% y la $C_{\max}$ se redujo un 15% en presencia de ciclosporina. No se observó efecto de ticagrelor sobre los niveles sanguíneos de ciclosporina.

Otros:

Los estudios sobre interacciones farmacológicas clínicas mostraron que la coadministración del ticagrelor con la heparina, la enoxaparina y el ácido acetilsalicílico no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del ticagrelor ni en las de su metabolito activo. La coadministración del ticagrelor con la heparina no tuvo ningún efecto en la heparina, según las determinaciones del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y del tiempo de coagulación activado (TCA). La coadministración del ticagrelor con la enoxaparina no tuvo ningún efecto en la enoxaparina según la determinación del factor Xa.

Efectos de Brilinta® en otros medicamentos:

Fármacos metabolizados por la forma CYP3A4:

Simvastatina:

La coadministración del ticagrelor con la simvastatina aumentó un 81% la $C_{\max}$ de la simvastatina y un 56% su ABC, y aumentó un 64% la $C_{\max}$ del metabolito ácido de la simvastatina y un 52% su ABC, con aumentos individuales de 2 a 3 veces. Se recomienda tener en cuenta la posible importancia clínica de la magnitud y amplitud de estos cambios de exposición en pacientes que requieren dosis superiores a 40 mg de simvastatina. La simvastatina no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del ticagrelor. Brilinta® puede ejercer un efecto similar en la lovastatina, pero no se prevén efectos de importancia clínica en otras estatinas.

Atorvastatina:

La coadministración de la atorvastatina con el ticagrelor aumentó un 23% la $C_{\max}$ de la atorvastatina (ácido) y un 36% su ABC. Se observaron aumentos similares del ABC y la $C_{\max}$ de todos los metabolitos ácidos de la atorvastatina. Se considera, sin embargo, que tales aumentos carecen de importancia clínica.

Fármacos metabolizados por la forma CYP2C9 – Tolbutamida:

La coadministración del ticagrelor con la tolbutamida no modificó las concentraciones plasmáticas de ninguno de los dos fármacos, lo cual indica que el ticagrelor no inhibe la CYP2C9 y que es improbable que altere el metabolismo mediado por la CYP2C9 de fármacos como la warfarina y la tolbutamida.

Anticonceptivos orales:

La coadministración del ticagrelor con la asociación de levonorgestrel y etinilestradiol aumentó aproximadamente un 20% la exposición al etinilestradiol, pero no modificó la farmacocinética del levonorgestrel. No se prevén efectos de importancia clínica en la eficacia del anticonceptivo oral tras la coadministración de Brilinta® con la asociación de levonorgestrel y etinilestradiol.

Digoxina (sustrato de la PgP):

La coadministración del ticagrelor aumentó un 75% la C_{max} de la digoxina y un 28% su ABC. En consecuencia, se recomienda una supervisión clínica y de laboratorio adecuada al coadministrar Brilinta® con fármacos dependientes de la PgP con un estrecho margen terapéutico, por ejemplo la digoxina.

Otros tratamientos concomitantes:

En los estudios clínicos, Brilinta® se administró frecuentemente con distintos medicamentos necesarios para tratar afecciones concomitantes tales como ácido acetilsalicílico, heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa por vía intravenosa, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina. Dichos estudios no revelaron interacciones adversas de importancia clínica.

Dosificación y Grupo Etario:

Brilinta® 60 mg:

En pacientes con una historia de Infarto de Miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) no se requiere dosis de carga de Brilinta®, y la dosis recomendada es 60 mg dos veces al día. Se recomienda tratamiento a largo plazo, a menos que esté clínicamente indicado discontinuar la administración de Brilinta®.

Los pacientes que estén tomando Brilinta®, también deben tomar una dosis baja diaria de mantenimiento de ácido acetil salicílico (ASA) de 75-150 mg, a menos que esté específicamente contraindicado.

Los pacientes pueden iniciar tratamiento con Brilinta® 60 mg dos veces al día, independientemente de su régimen antiplaquetario previo, y sin tener en cuenta si ha transcurrido o no un lapso de tiempo en el tratamiento.

Los pacientes deben discontinuar su terapia antiplaquetaria actual antes de iniciar Brilinta®, con una dosis baja de ASA en la siguiente dosis programada.

Los pacientes a quienes se les inició tratamiento con Brilinta® 90 mg dos veces al día en el momento del evento agudo, después de un año pueden continuar el tratamiento con 60 mg dos veces al día sin interrupción.

Brilinta® 60 y 90 mg:

Deben evitarse las interrupciones del tratamiento. El paciente que haya omitido una dosis de Brilinta® deberá tomar su siguiente dosis a la hora programada.

La suspensión prematura de cualquier tratamiento antiplaquetario, incluido Brilinta®, podría aumentar el riesgo de muerte de origen cardiovascular o de infarto de miocardio debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Los médicos que deseen cambiar a los pacientes a Brilinta® deben administrar la primera dosis de este fármaco 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiplaquetario.

Los comprimidos Brilinta® para administración oral pueden tomarse con o sin alimentos. Para pacientes que estén incapacitados para deglutir la(s) tableta(s) entera, las tabletas de Brilinta® se pueden triturar para convertirlas en un polvo fino y mezclarlas en medio vaso de agua y beberlas inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso adicional de agua y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante purgar la sonda nasogástrica con agua después de administrar la mezcla.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brilinta® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (Se carece de información sobre el tratamiento en pacientes sometidos a diálisis renal).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Brilinta® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave y la información sobre el tratamiento de pacientes con daño hepático moderado es limitada.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

pacientes tratados con Brilinta. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con Brilinta debe ser suspendido.

- No se recomienda el Uso de Brilinta con dosis de mantenimiento de ASA por encima de 300 mg.
- Evitar la co-administración de Brilinta con inhibidores potentes CYP3A4 ya que la coadministración puede aumentar considerablemente la exposición a Brilinta.
- La discontinuación prematura incrementa el riesgo de eventos cardíacos. Si el tratamiento debe ser suspendido temporalmente, este debe re-iniciarse tan pronto como sea posible cuando los beneficios superen los riesgos.

Reacciones adversas:

Brilinta® 60 y 90 mg:

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de Brilinta® se ha evaluado en dos extensos estudios fase 3 de desenlace (Plato y Pegasus) que incluyeron más de 39.000 pacientes. A continuación se discuten las reacciones adversas del medicamento observadas en estos estudios.

La seguridad de Brilinta® en pacientes con síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST) se evaluó en el estudio PLATO que comparó Brilinta® 90 mg dos veces al día con el clopidogrel de 75 mg una vez al día, ambos asociados con ASA y otros tratamientos convencionales.

La mediana de la duración del tratamiento con Brilinta® fue de 277 días.

En PLATO, los pacientes tratados con Brilinta® tuvieron una incidencia más alta de discontinuación debido a eventos adversos que con clopidogrel (7.4% vs. 5.4%).

La seguridad de Brilinta® en pacientes con historia de IM (IM ocurrido por lo menos un año antes) y alto riesgo de desarrollar evento trombótico se evaluó en el estudio Pegasus, el cual comparó pacientes tratados con Brilinta® 60 mg dos veces al día o 90 mg dos veces al día combinado con ASA, con tratamiento con solo ASA y otras terapias estándar. La duración media del tratamiento con Brilinta® 60 mg fue 29.4 meses. En el Pegasus los pacientes tratados con Brilinta® tuvieron una incidencia más alta de discontinuación debido a eventos adversos comparados con los que recibieron tratamiento con solo ASA (16.1% para ticagrelor 60 mg con ASA vs. 8.5% con solo ASA). Las reacciones adversas al medicamento reportadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron sangrado y disnea.

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas observadas con Brilinta® en los estudios Plato y Pegasus (Tabla 1) se enumeran según la terminología MedDRA, por sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Dentro de cada categoría de sistema de clasificación de órganos y frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se clasifican de acuerdo con las siguientes convenciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos fase 3 Plato y Pegasus

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>			Sangrado de tumores ^b	
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Trastornos sanguíneos, sangrado ^c			
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	Hiperuricemia ^a	Gota		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Confusión	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareo Síncope	Hemorragia intracraneal	
<i>Trastornos oftalmológicos</i>			Hemorragia ocular ^d	
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>		Vértigo	Hemorragia del oído	
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión		

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Disnea	Sangrados del sistema respiratorio ^e		
Trastornos gastrointestinales		Hemorragia gastrointestinal ^f , Diarrea, Náuseas	Hemorragia retroperitoneal	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Sangrado subcutáneo o dérmico ^g , Prurito		
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y hueso			Sangrado muscular ^h	
Trastornos renales y urinarios		Sangrado del tracto urinario ⁱ		
Trastornos del sistema reproductivo y del seno			Sangrado del sistema reproductivo ^j	
Investigaciones		Creatinina sérica aumentada ^a		
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos		Hemorragia post-procedimiento. traumáticas ^k		

^a Frecuencias derivadas de observaciones de laboratorio (ácido úrico hasta > ULN desde el nivel basal, por debajo ó dentro del rango de referencia. Incrementos de la creatinina >50% desde el nivel basal) y frecuencia no cruda de reporte de eventos adversos).

^b por ej., sangrado por cáncer vesical, cáncer gástrico, cáncer de colon.

^c por ej., tendencia aumentada a equimosis, hematoma espontáneo, diátesis hemorrágica.

^d por ej., hemorragia conjuntival, retiniana, intraocular.

^e por ej., epistaxis, hemoptisis.

^f por ej., hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia de úlcera gástrica.

^g por ej., equimosis, hemorragia cutánea, petequias.

^h por ej., hemartrosis, hemorragia muscular.

ⁱ por ej., hematuria, cistitis hemorrágica.

^j por ej., hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia postmenopáusica.

^k por ej., contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática.

Hallazgos de sangrado en el Pegasus:

En la Tabla 3 se muestra el resultado global de eventos de sangrado en el estudio PEGASUS.

Tabla 3 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 36 meses (PEGASUS)

	BRILINTA® 60 mg dos veces al día con ASA N=6958		ASA solo N=6996	
Puntos finales de seguridad	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	Valor <i>p</i>
Categorías de sangrado definidas por el TIMI				
TIMI Mayor	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatal	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
HIC	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
Otros TIMI Mayor	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Mayor o Menor	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Mayor o Menor o que requirió atención médica	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
Categorías de sangrado definidas por PLATO				
Mayor PLATO	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatal/Que pone en peligro la vida	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
Otros PLATO mayor	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
PLATO Mayor o Menor	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

Definiciones de categoría de sangrado:

TIMI Mayor: Sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) $\geq 50\text{g/L}$, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Fatal: Un evento de sangrado que condujo directamente a la muerte en el término de 7 días.

HIC: Hemorragia intracraneal.

Otro TIMI Mayor: Sangrado Mayor TIMI no HIC no fatal.

TIMI menor: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

TIMI que requirió atención médica: Requirió intervención, O condujo a hospitalización, O suscitó evaluación rápida.

PLATO Mayor fatal/que pone en peligro la vida: Sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera presores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina o ≥ 3 unidades de glóbulos rojos transfundidos, O transfusión de ≥ 4 unidades de glóbulos rojos.

Otro PLATO Mayor: Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO Menor: Requiere intervención médica para detener o tratar el sangrado.

En Pegasus, el sangrado Mayor TIMI con Brilinta® 60 mg dos veces al día fue mayor que con ASA solo. No se observó aumento del sangrado en cuanto a sangrado fatal, y solo se encontró un incremento menor en las hemorragias intracraneales, en comparación con el tratamiento con solo ASA. Se produjeron pocos eventos de sangrado fatal en el estudio, 11 (0.3%) con Brilinta® 60 mg y 12 (0.3%) con tratamiento con solo ASA. El riesgo aumentado observado de sangrado Mayor TIMI con Brilinta® 60 mg se debió principalmente a una frecuencia más alta de Otro sangrado Mayor TIMI determinado por eventos en el SOC gastrointestinal.

Se observaron patrones de sangrado aumentados similares a sangrado Mayor TIMI para las categorías de sangrado Mayor o Menor TIMI y Mayor definido por PLATO y Mayor o Menor definido por PLATO (véase Tabla 3). La discontinuación del tratamiento fue más frecuente con Brilinta® 60 mg comparado con tratamiento con ASA solo (6.2% y 1.5%, respectivamente). La mayoría de estos sangrados fueron de menor severidad (clasificados como TIMI que requirió atención médica), por ej., epistaxis, equimosis y hematomas.

El perfil de sangrado con Brilinta® 60 mg fue consistente a través de múltiples subgrupos predefinidos (por ej., según edad, género, peso, raza, región geográfica, condiciones concurrentes, terapia concomitante e historia médica) para sangrado Mayor TIMI, Mayor o Menor TIMI, y eventos de sangrado Mayor definidos por PLATO.

Sangrado intracraneal: Se reportaron HICs espontáneas a tasas similares para Brilinta® 60 mg y tratamiento con ASA solo (n=13, 0.2% en ambos grupos de tratamiento). Las HICs traumáticas y como resultado de procedimientos mostraron un incremento menor con el tratamiento con Brilinta® 60 mg (n=15, 0.2%) comparado con ASA solo (n=10, 0.1%). Se produjeron 6 HICs fatales con Brilinta® 60 mg y 5 HICs fatales con tratamiento con ASA solo. La incidencia de sangrado intracraneal fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la morbilidad significativa y factores de riesgo cardiovascular de la población en estudio.

Disnea:

Brilinta® 60 y 90 mg:

En el estudio PLATO, reacciones adversas de disnea fueron reportadas en 13.8% de los pacientes del grupo del ticagrelor 90 mg dos veces al día y en 7.8% de los pacientes del grupo del clopidogrel 75 mg una vez al día. La mayoría de las RA reportadas de disnea fueron de intensidad leve a moderada y a menudo se resolvieron sin la necesidad de interrumpir el tratamiento. La disnea se observó generalmente durante la fase inicial del tratamiento, y el 87% de los pacientes que presentaron disnea sufrieron un solo episodio. Reacciones adversas serias de disnea se presentaron en 0.7% del grupo tomando ticagrelor y 0.4% del grupo tomando clopidogrel. Los pacientes que presentaron disnea tendieron a ser de edad más avanzada y a padecer con mayor frecuencia disnea, ICC, EPOC o asma antes del estudio. Los resultados del estudio PLATO no indican que la mayor frecuencia con Brilinta® se deba a la aparición o al empeoramiento de una cardiopatía o neumopatía. No hubo indicación alguna de que Brilinta® afectara la función pulmonar.

En Pegasus, se reportó disnea en el 14.2% de pacientes que estaban tomando Brilinta® 60 mg dos veces al día y en el 5.5% de pacientes tratados con ASA solo. Al igual que el PLATO, la mayor parte de la disnea reportada fue de intensidad leve a moderada.

Interacciones:

Brilinta® 60 y 90 mg:

Interacciones farmacológicas:

Efectos de otros medicamentos en Brilinta®

Fármacos metabolizados por la forma CYP3A4:

Ketoconazol (potente inhibidor de la CYP3A4). La coadministración del ketoconazol con el ticagrelor produjo aumentos de 2.4 veces de la concentración plasmática máxima (C_{max}) del ticagrelor y de 7.3 veces de su área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC). La C_{max} y el ABC del metabolito activo disminuyeron un 89% y un 56%, respectivamente. Se prevé que otros inhibidores potentes de la CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tendrán efectos similares, por lo que no deben coadministrarse con Brilinta®.

Diltiazem (inhibidor moderado de la CYP3A4). La coadministración del diltiazem con el ticagrelor produjo aumentos del 69% y del 174%, de la C_{max} y el ABC del

ticagrelor, respectivamente, así como una disminución del 38% de la C_{max} del metabolito activo, sin alterar su ABC. El ticagrelor no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del diltiazem. Brilinta® también puede coadministrarse con otros inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina, fluconazol y verapamilo).

Rifampicina y otros inductores de la CYP3A4:

La coadministración de la rifampicina con el ticagrelor disminuyó un 73% la C_{max} del ticagrelor y un 86% su ABC. La C_{max} del metabolito activo no varió y su ABC disminuyó un 46%. Se prevé que otros inductores de la CYP3A4 (por ejemplo fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) también reducirán la exposición al ticagrelor y quizás la eficacia de Brilinta®.

Ciclosporina (PgP e inhibidor de CYP3A):

La coadministración de ciclosporina (600 mg) con ticagrelor incrementó la C_{max} y AUC de ticagrelor 2.3 y 2.8 veces, respectivamente. El AUC del metabolito activo aumentó un 32% y la C_{max} se redujo un 15% en presencia de ciclosporina. No se observó efecto de ticagrelor sobre los niveles sanguíneos de ciclosporina.

Otros:

Los estudios sobre interacciones farmacológicas clínicas mostraron que la coadministración del ticagrelor con la heparina, la enoxaparina y el ácido acetilsalicílico no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del ticagrelor ni en las de su metabolito activo. La coadministración del ticagrelor con la heparina no tuvo ningún efecto en la heparina, según las determinaciones del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y del tiempo de coagulación activado (TCA). La coadministración del ticagrelor con la enoxaparina no tuvo ningún efecto en la enoxaparina según la determinación del factor Xa.

Efectos de Brilinta® en otros medicamentos:

Fármacos metabolizados por la forma CYP3A4:

Simvastatina:

La coadministración del ticagrelor con la simvastatina aumentó un 81% la C_{max} de la simvastatina y un 56% su ABC, y aumentó un 64% la C_{max} del metabolito ácido de la simvastatina y un 52% su ABC, con aumentos individuales de 2 a 3 veces. Se recomienda tener en cuenta la posible importancia clínica de la magnitud y amplitud de estos cambios de exposición en pacientes que requieren dosis superiores a 40 mg de simvastatina. La simvastatina no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del ticagrelor. Brilinta® puede ejercer un efecto similar en la lovastatina, pero no se prevén efectos de importancia clínica en otras estatinas.

Atorvastatina:

La coadministración de la atorvastatina con el ticagrelor aumentó un 23% la C_{max} de la atorvastatina (ácido) y un 36% su ABC. Se observaron aumentos similares del ABC y la C_{max} de todos los metabolitos ácidos de la atorvastatina. Se considera, sin embargo, que tales aumentos carecen de importancia clínica.

Fármacos metabolizados por la forma CYP2C9 – Tolbutamida:

La coadministración del ticagrelor con la tolbutamida no modificó las concentraciones plasmáticas de ninguno de los dos fármacos, lo cual indica que el ticagrelor no inhibe la CYP2C9 y que es improbable que altere el metabolismo mediado por la CYP2C9 de fármacos como la warfarina y la tolbutamida.

Anticonceptivos orales:

La coadministración del ticagrelor con la asociación de levonorgestrel y etinilestradiol aumentó aproximadamente un 20% la exposición al etinilestradiol, pero no modificó la farmacocinética del levonorgestrel. No se prevén efectos de importancia clínica en la eficacia del anticonceptivo oral tras la coadministración de Brilinta® con la asociación de levonorgestrel y etinilestradiol.

Digoxina (sustrato de la PgP):

La coadministración del ticagrelor aumentó un 75% la C_{max} de la digoxina y un 28% su ABC. En consecuencia, se recomienda una supervisión clínica y de laboratorio adecuada al coadministrar Brilinta® con fármacos dependientes de la PgP con un estrecho margen terapéutico, por ejemplo la digoxina.

Otros tratamientos concomitantes:

En los estudios clínicos, Brilinta® se administró frecuentemente con distintos medicamentos necesarios para tratar afecciones concomitantes tales como ácido acetilsalicílico, heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa por vía intravenosa, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina. Dichos estudios no revelaron interacciones adversas de importancia clínica.

Dosificación y Grupo Etario:

Brilinta® 60 mg:

En pacientes con una historia de Infarto de Miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) no se requiere dosis de carga de Brilinta®, y la dosis recomendada es 60 mg dos veces al día. Se recomienda tratamiento a largo plazo, a menos que esté clínicamente indicado discontinuar la administración de Brilinta®.

Los pacientes que estén tomando Brilinta[®], también deben tomar una dosis baja diaria de mantenimiento de ácido acetil salicílico (ASA) de 75-150 mg, a menos que esté específicamente contraindicado.

Los pacientes pueden iniciar tratamiento con Brilinta[®] 60 mg dos veces al día, independientemente de su régimen antiplaquetario previo, y sin tener en cuenta si ha transcurrido o no un lapso de tiempo en el tratamiento.

Los pacientes deben discontinuar su terapia antiplaquetaria actual antes de iniciar Brilinta[®], con una dosis baja de ASA en la siguiente dosis programada.

Los pacientes a quienes se les inició tratamiento con Brilinta[®] 90 mg dos veces al día en el momento del evento agudo, después de un año pueden continuar el tratamiento con 60 mg dos veces al día sin interrupción.

Brilinta[®] 60 y 90 mg:

Deben evitarse las interrupciones del tratamiento. El paciente que haya omitido una dosis de Brilinta[®] deberá tomar su siguiente dosis a la hora programada.

La suspensión prematura de cualquier tratamiento antiplaquetario, incluido Brilinta[®], podría aumentar el riesgo de muerte de origen cardiovascular o de infarto de miocardio debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Los médicos que deseen cambiar a los pacientes a Brilinta[®] deben administrar la primera dosis de este fármaco 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiplaquetario.

Los comprimidos Brilinta[®] para administración oral pueden tomarse con o sin alimentos. Para pacientes que estén incapacitados para deglutir la(s) tableta(s) entera, las tabletas de Brilinta[®] se pueden triturar para convertirlas en un polvo fino y mezclarlas en medio vaso de agua y beberlas inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso adicional de agua y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante purgar la sonda nasogástrica con agua después de administrar la mezcla.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brilinta[®] en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (Se carece de información sobre el tratamiento en pacientes sometidos a diálisis renal).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Brilinta® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave y la información sobre el tratamiento de pacientes con daño hepático moderado es limitada.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.1.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Texto de inserto 3-2015. Doc ID-002977568 Versión 1.0 y la Información para prescribir Clave: 3-2015 Doc ID-002977568 Versión 1.0, para el producto de la referencia.

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

3.1.6.5. BARIGRAF 333,2 g POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20096940
Radicado : 2015104908
Fecha : 13/08/2015
Interesado : Novamed S.A
Fabricante : Edefarm, S.L.

Composición: 333,2 g de sulfato de bario.

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Indicaciones: Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Barigraf AD 333,2 g polvo para suspensión oral es un medio de contraste indicado en adultos para proporcionar opacificación del tracto gastrointestinal superior (esófago,

estómago y duodeno) en exploraciones de rayos X de doble contraste como ayuda diagnóstica para patologías en dichos órganos.

Esta indicado en población pediátrica para opacificación del tracto gastrointestinal superior e inferior únicamente en exploraciones de rayos X de contraste simple como ayuda diagnóstica para patologías en dichos órganos

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Irritación peritoneal conocida o sospechada
- Obstrucción completa conocida o sospechada del tracto gastrointestinal
- Estenosis pilórica
- Perforación del tracto gastrointestinal conocida o sospechada
- Dehiscencia de sutura postoperatoria gastrointestinal
- Fístulas del tracto gastrointestinal hacia mediastino, cavidad pleural o cavidad peritoneal
- Fístulas traqueoesofágicas o bronquiesofágicas
- Lesiones nuevas o quemaduras químicas del tracto gastrointestinal
- Isquemia de la pared intestinal
- Enterocolitis necrotizante
- Inmediatamente antes de una cirugía del tracto gastrointestinal
- Pacientes con riesgo de broncoaspiración del contraste baritado, con trastornos de deglución, así como con limitación de la conciencia o la atención.
- Durante 7 días después de una escisión endoscópica.

Durante 4 semanas después de radioterapia concomitante.

Precauciones y Advertencias:

Barigraf AD 333,2 g polvo para suspensión oral deberá ser utilizado únicamente bajo supervisión médica.

Embarazo,

Preparación del paciente

Debe asegurarse una hidratación adecuada después del procedimiento para evitar el estreñimiento grave.

Para la exploración de rayos X de doble contraste del estómago:

Si se observa una abundante secreción ácida en ayunas, es recomendable, en la medida de lo posible, aspirar la secreción gástrica o realizar el examen otro día (por la mañana, lo más temprano posible). Algunos profesionales utilizan medicamentos inhibidores de la secreción ácida (por ejemplo, atropina) antes de realizar la exploración de rayos X, con el objetivo de aumentar la adherencia del medio de contraste a las paredes del estómago. El resultado de la prueba mejora si se administra adicionalmente, por vía intravenosa o intramuscular, un antiespasmódico que disminuye el tono del estómago, reduce el peristaltismo y retarda la evacuación del estómago. Para extender las diferentes regiones del estómago, se recomienda administrar simultáneamente un medicamento con efecto de formación de dióxido de carbono.

Para uso pediátrico:

En los neonatos no es necesario el ayuno. Los lactantes de 1-24 meses deben mantenerse en ayunas las 4 horas previas al estudio, de 2-4 años en ayunas durante las 6 horas previas y de 4-14 años en ayunas de 8 horas aunque pueden tomar un poco de agua hasta 3 horas antes del estudio. En niños pequeños se aconseja obviar la última toma para facilitar la ingesta del contraste.

Población mayor de 65 años

En la población mayor de 65 años los exámenes radiológicos deberán realizarse con mucha precaución

Advertencias generales

Como en otros medios de contraste compuestos de sulfato de bario, Barigraf AD debe ser utilizado con precaución en ancianos con lesiones orgánicas preexistentes, principalmente del sistema cardiovascular, ya que la prueba, incluyendo su preparación, puede ser estresante para estos pacientes.

Se requiere una valoración meticulosa del beneficio/riesgo en los pacientes con estenosis de alto grado, especialmente distales al estómago, y en patologías y enfermedades con mayor riesgo de perforación, tales como fístulas y carcinomas gastrointestinales conocidos, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis, diverticulosis y amebiasis.

Según la localización y extensión de la cirugía, Barigraf AD no deberá ser utilizado durante 7 días después de una escisión endoscópica, ni durante 4 semanas después de radioterapia concomitante.

Para evitar las reacciones adversas potencialmente graves se debe impedir la penetración del sulfato de bario en áreas parenterales tales como tejidos, espacio vascular, y cavidades corporales o en las vías respiratorias.

En caso de que se produjese la aspiración masiva del producto, intravasación o perforación, es necesaria intervención médica especializada inmediata, medicina intensiva, incluso cirugía.

El sulfato de bario puede acumularse en los divertículos del colon, pudiendo favorecer y/o agravar procesos infecciosos en dicha localización.

En el caso de que se formara coprolitos de sulfato de bario (bariolitos) por el espesamiento del sulfato de bario, habría que administrar laxantes y/o purgantes salinos (con sales o minerales)

En caso de que se observen reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas con manifestaciones generales o que pongan en riesgo la vida.

En caso de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, se deberá suspender inmediatamente la administración del medicamento e iniciarse, si fuese necesario, un tratamiento por vía intravenosa. Para permitir una intervención inmediata en situaciones de emergencia, deberán estar disponibles los medicamentos y equipos necesarios, tales como un tubo endotraqueal y equipo de ventilación.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 2,81 mmol (64,71 mg) de sodio por cada vaso de 340 g de Barigraf AD 333,2 g polvo para suspensión oral, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas asociadas a la administración de Barigraf AD 333,2 g polvo para suspensión oral están basadas en las siguientes frecuencias.

Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas (urticaria, shock anafiláctico, erupciones cutáneas)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Neumonitis por aspiración
Trastornos gastrointestinales				Intravasación y embolización del bario Formación de bariolitos que pueden provocar	Aumento o intensificación de la obstrucción intestinal

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
				bloqueo del intestino grueso	

El empleo de Barigraf AD 333,2 g polvo para suspensión oral puede producir o empeorar el estreñimiento. Raramente se han producido casos de impactación, oclusión por espesamiento y acumulación de sulfato de bario en el intestino grueso.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Se han publicado casos raros de reacciones alérgicas (urticaria, shock anafiláctico, erupciones cutáneas).

Trastornos gastrointestinales

Muy raras ($< 1/10.000$)

Con muy poca frecuencia pueden producirse también intravasación y embolización del bario.

Formación de coprolitos de sulfato de bario (bariolitos) por el espesamiento del sulfato de bario que pueden provocar un bloqueo del intestino grueso.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

La utilización de Barigraf AD 333,2 g polvo para suspensión oral puede provocar o intensificar una obstrucción intestinal.

En inflamaciones del intestino grueso (divertículos) el sulfato de bario puede quedar retenido y provocar o empeorar procesos infecciosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Neumonitis por aspiración.

Interacciones:

Una disminución del peristaltismo intestinal inducido farmacológicamente o de cualquier otra forma puede provocar oclusión intestinal debida al espesamiento de la suspensión de sulfato de bario.

El sulfato de bario es inerte biológicamente y se desconoce cualquier interacción con otros medicamentos. Sin embargo, la presencia de fórmulas de sulfato de bario en el tracto gastrointestinal puede alterar la asimilación de otras terapias ya administrados. Para reducir al máximo una posible alteración en la toma de otros medicamentos, se desaconseja el uso concomitante con sulfato de bario

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis puede variar en función de la edad del paciente, la patología sospechada/conocida, la técnica diagnóstica a realizar, la vía de administración del contraste y la región estudiada.

Adultos:

La dosis recomendada para adultos se tabula a continuación:

<u>Órgano objetivo</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Técnica</u>	<u>Preparación/Dilución</u>	<u>Concentración</u> (g/100 ml)	<u>Dosis</u>
Esófago	Oral	Doble contraste	Dilución 1: 0,22 340 g Barigraf + 75 ml de agua	230	30-40 ml
			Dilución 1: 0,19 340 g Barigraf + 65 ml de agua	240	
Esófago	Oral	Doble contraste	Dilución 1: 0,32 340 g Barigraf + 110 ml	180	90-180 ml
Estómago			Dilución 1: 0,28 340 g Barigraf + 95 ml	200	
Intestino delgado			Dilución 1: 0,23 340 g Barigraf + 80 ml	215	

Población mayor de 65 años

No se precisa ajuste de la dosis de adultos

Población pediátrica

Se debe de individualizar el volumen a administrar dependiendo de la capacidad de ingesta del niño además de su edad, la patología sospechada/conocida, la técnica diagnóstica a realizar, la vía de administración del contraste y la región estudiada.

La dosis recomendada para población pediátrica se tabula a continuación.

<u>Órgano objetivo</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Técnica</u>	<u>Preparación/Dilución</u> <u>Cantidad de Barigraf + agua</u>	<u>Concentración</u> <u>(g/100 ml)</u>	<u>Edad</u>	<u>Dosis</u>
Esófago	Oral	Contraste simple	Dilución 1:1,5 150 g Barigraf + 225 ml de agua	58	1-6 meses	Hasta 40ml
					6 meses-2 años	Hasta 100 ml
					2 – 6 años	Hasta 150 ml
					> 6 años	Hasta 200 ml
Estómago Intestino delgado	Oral	Contraste simple	Dilución 1:1 225 g Barigraf + 225 ml de agua	98	1-6 meses	Hasta 40 ml
					6 meses-2 años	Hasta 100 ml
					2 – 6 años	Hasta 150 ml
					> 6 años	Hasta 200 ml

Forma de administración:

Barigraf AD deberá ser utilizado únicamente bajo supervisión médica, y deberá ser administrado por profesionales sanitarios entrenados con experiencia en la realización de técnicas radiológicas con contraste de bario.

Este medicamento está autorizado exclusivamente para su administración por vía oral.

Para instrucciones sobre la preparación y dilución del medicamento antes de su administración.

El medio de contraste se aplicará poco a poco (tragos). En este caso, puede evaluarse en primer lugar el esófago y luego el relieve de la mucosa gástrica. Posteriormente se realizará el llenado completo del estómago. El duodeno es visualizado por la presencia de la suspensión desplazada del estómago.

Se lleva a cabo el doble contraste mediante el suministro de aire de dióxido de carbono (directamente o generado mediante pastillas efervescentes de bicarbonato sódico, ácido tartárico o carbonato cálcico) junto con el contraste baritado. De esta forma se obtiene una imagen en que la viscosa suspensión de bario reviste la pared gástrica que, a su vez, se encuentra distendida por el aire o el dióxido de carbono. El aire o gas actúa como contraste negativo consiguiéndose con esta técnica una magnífica resolución de los pequeños detalles de la mucosa gástrica.

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 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: 333,2 g de sulfato de bario.

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Indicaciones: Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Barigraf AD 333,2 g polvo para suspensión oral es un medio de contraste indicado en adultos para proporcionar opacificación del tracto gastrointestinal superior (esófago, estómago y duodeno) en exploraciones de rayos X de doble contraste como ayuda diagnóstica para patologías en dichos órganos.

Esta indicado en población pediátrica para opacificación del tracto gastrointestinal superior e inferior únicamente en exploraciones de rayos X de contraste simple como ayuda diagnóstica para patologías en dichos órganos

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Irritación peritoneal conocida o sospechada
- Obstrucción completa conocida o sospechada del tracto gastrointestinal
- Estenosis pilórica
- Perforación del tracto gastrointestinal conocida o sospechada
- Dehiscencia de sutura postoperatoria gastrointestinal
- Fístulas del tracto gastrointestinal hacia mediastino, cavidad pleural o cavidad peritoneal
- Fístulas traqueoesofágicas o bronquiesofágicas
- Lesiones nuevas o quemaduras químicas del tracto gastrointestinal
- Isquemia de la pared intestinal
- Enterocolitis necrotizante
- Inmediatamente antes de una cirugía del tracto gastrointestinal
- Pacientes con riesgo de broncoaspiración del contraste baritado, con trastornos de deglución, así como con limitación de la conciencia o la atención.
- Durante 7 días después de una escisión endoscópica.

Durante 4 semanas después de radioterapia concomitante.

Precauciones y Advertencias:

Barigraf AD 333,2 g polvo para suspensión oral deberá ser utilizado únicamente bajo supervisión médica.

Embarazo,

Preparación del paciente

Debe asegurarse una hidratación adecuada después del procedimiento para evitar el estreñimiento grave.

Para la exploración de rayos X de doble contraste del estómago:

Si se observa una abundante secreción ácida en ayunas, es recomendable, en la medida de lo posible, aspirar la secreción gástrica o realizar el examen otro día (por la mañana, lo más temprano posible). Algunos profesionales utilizan medicamentos inhibidores de la secreción ácida (por ejemplo, atropina) antes de realizar la exploración de rayos X, con el objetivo de aumentar la adherencia del medio de contraste a las paredes del estómago. El resultado de la prueba mejora si se administra adicionalmente, por vía intravenosa o intramuscular, un antiespasmódico que disminuye el tono del estómago, reduce el peristaltismo y retarda la evacuación del estómago. Para extender las diferentes regiones del

estómago, se recomienda administrar simultáneamente un medicamento con efecto de formación de dióxido de carbono.

Para uso pediátrico:

En los neonatos no es necesario el ayuno. Los lactantes de 1-24 meses deben mantenerse en ayunas las 4 horas previas al estudio, de 2-4 años en ayunas durante las 6 horas previas y de 4-14 años en ayunas de 8 horas aunque pueden tomar un poco de agua hasta 3 horas antes del estudio. En niños pequeños se aconseja obviar la última toma para facilitar la ingesta del contraste.

Población mayor de 65 años

En la población mayor de 65 años los exámenes radiológicos deberán realizarse con mucha precaución

Advertencias generales

Como en otros medios de contraste compuestos de sulfato de bario, Barigraf AD debe ser utilizado con precaución en ancianos con lesiones orgánicas preexistentes, principalmente del sistema cardiovascular, ya que la prueba, incluyendo su preparación, puede ser estresante para estos pacientes.

Se requiere una valoración meticulosa del beneficio/riesgo en los pacientes con estenosis de alto grado, especialmente distales al estómago, y en patologías y enfermedades con mayor riesgo de perforación, tales como fístulas y carcinomas gastrointestinales conocidos, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis, diverticulosis y amebiasis.

Según la localización y extensión de la cirugía, Barigraf AD no deberá ser utilizado durante 7 días después de una escisión endoscópica, ni durante 4 semanas después de radioterapia concomitante.

Para evitar las reacciones adversas potencialmente graves se debe impedir la penetración del sulfato de bario en áreas parenterales tales como tejidos, espacio vascular, y cavidades corporales o en las vías respiratorias.

En caso de que se produjese la aspiración masiva del producto, intravasación o perforación, es necesaria intervención médica especializada inmediata, medicina intensiva, incluso cirugía.

El sulfato de bario puede acumularse en los divertículos del colon, pudiendo favorecer y/o agravar procesos infecciosos en dicha localización.

En el caso de que se formara coprolitos de sulfato de bario (bariolitos) por el espesamiento del sulfato de bario, habría que administrar laxantes y/o purgantes salinos (con sales o minerales)

En caso de que se observen reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas con manifestaciones generales o que pongan en riesgo la vida.

En caso de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, se deberá suspender inmediatamente la administración del medicamento e iniciarse, si fuese necesario, un tratamiento por vía intravenosa. Para permitir una intervención inmediata en situaciones de emergencia, deberán estar disponibles los medicamentos y equipos necesarios, tales como un tubo endotraqueal y equipo de ventilación.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 2,81 mmol (64,71 mg) de sodio por cada vaso de 340 g de Barigraf AD 333,2 g polvo para suspensión oral, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas asociadas a la administración de Barigraf AD 333,2 g polvo para suspensión oral están basadas en las siguientes frecuencias.

Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas (urticaria, shock anafiláctico, erupciones cutáneas)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Neumonitis por aspiración
Trastornos gastrointestinales				Intravasación y embolización del bario Formación de bariolitos que pueden provocar bloqueo del intestino grueso	Aumento o intensificación de la obstrucción intestinal

El empleo de Barigraf AD 333,2 g polvo para suspensión oral puede producir o empeorar el estreñimiento. Raramente se han producido casos de impactación, oclusión por espesamiento y acumulación de sulfato de bario en el intestino grueso.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$))

Se han publicado casos raros de reacciones alérgicas (urticaria, shock anafiláctico, erupciones cutáneas).

Trastornos gastrointestinales

Muy raras (<1 /10.000)

Con muy poca frecuencia pueden producirse también intravasación y embolización del bario.

Formación de coprolitos de sulfato de bario (bariolitos) por el espesamiento del sulfato de bario que pueden provocar un bloqueo del intestino grueso.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

La utilización de Barigraf AD 333,2 g polvo para suspensión oral puede provocar o intensificar una obstrucción intestinal.

En inflamaciones del intestino grueso (divertículos) el sulfato de bario puede quedar retenido y provocar o empeorar procesos infecciosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Neumonitis por aspiración.

Interacciones:

Una disminución del peristaltismo intestinal inducido farmacológicamente o de cualquier otra forma puede provocar oclusión intestinal debida al espesamiento de la suspensión de sulfato de bario.

El sulfato de bario es inerte biológicamente y se desconoce cualquier interacción con otros medicamentos. Sin embargo, la presencia de fórmulas de sulfato de bario en el tracto gastrointestinal puede alterar la asimilación de otras terapias ya administrados. Para reducir al máximo una posible alteración en la toma de otros medicamentos, se desaconseja el uso concomitante con sulfato de bario

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis puede variar en función de la edad del paciente, la patología sospechada/conocida, la técnica diagnóstica a realizar, la vía de administración del contraste y la región estudiada.

Adultos:

La dosis recomendada para adultos se tabula a continuación:

<u>Órgano objetivo</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Técnica</u>	<u>Preparación/Dilución</u>	<u>Concentración</u> (g/100 ml)	<u>Dosis</u>
Esófago	Oral	Doble contraste	Dilución 1: 0,22 340 g Barigraf + 75 ml de agua	230	30-40 ml
			Dilución 1: 0,19 340 g Barigraf + 65 ml de agua	240	
Esófago	Oral	Doble contraste	Dilución 1: 0,32 340 g Barigraf + 110 ml	180	90-180 ml
Estómago			Dilución 1: 0,28 340 g Barigraf + 95 ml	200	
Intestino delgado			Dilución 1: 0,23 340 g Barigraf + 80 ml	215	

Población mayor de 65 años

No se precisa ajuste de la dosis de adultos

Población pediátrica

Se debe de individualizar el volumen a administrar dependiendo de la capacidad de ingesta del niño además de su edad, la patología sospechada/conocida, la técnica diagnóstica a realizar, la vía de administración del contraste y la región estudiada.

La dosis recomendada para población pediátrica se tabula a continuación.

<u>Órgano objetivo</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Técnica</u>	<u>Preparación/Dilución</u>	<u>Concentración</u> (g/100 ml)	<u>Edad</u>	<u>Dosis</u>
			<u>Cantidad de Barigraf + agua</u>			

Esófago	Oral	Contrast e simple	Dilución 1:1,5 150 g Barigraf + 225 ml de agua	58	1-6 meses	Hast a 40ml
					6 meses -2 años	Hast a 100 ml
					2 – 6 años	Hast a 150 ml
					> 6 años	Hast a 200 ml
Estómago Intestino delgado	Oral	Contrast e simple	Dilución 1:1 225 g Barigraf + 225 ml de agua	98	1-6 meses	Hast a 40 ml
					6 meses -2 años	Hast a 100 ml
					2 – 6 años	Hast a 150 ml
					> 6 años	Hast a 200 ml

Forma de administración:

Barigraf AD deberá ser utilizado únicamente bajo supervisión médica, y deberá ser administrado por profesionales sanitarios entrenados con experiencia en la realización de técnicas radiológicas con contraste de bario.

Este medicamento está autorizado exclusivamente para su administración por vía oral.

Para instrucciones sobre la preparación y dilución del medicamento antes de su administración.

El medio de contraste se aplicará poco a poco (tragos). En este caso, puede evaluarse en primer lugar el esófago y luego el relieve de la mucosa gástrica. Posteriormente se realizará el llenado completo del estómago. El duodeno es visualizado por la presencia de la suspensión desplazada del estómago.

Se lleva a cabo el doble contraste mediante el suministro de aire de dióxido de carbono (directamente o generado mediante pastillas efervescentes de bicarbonato sódico, ácido tartárico o carbonato cálcico) junto con el contraste baritado. De esta forma se obtiene una imagen en que la viscosa suspensión de bario reviste la pared gástrica que, a su vez, se encuentra distendida por el aire o el dióxido de carbono. El aire o gas actúa como contraste negativo consiguiéndose con esta técnica una magnífica resolución de los pequeños detalles de la mucosa gástrica.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 1.1.0.0.N10

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

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. UNGUENTO TRIANGULO BLANCO

Expediente : 19951095
 Radicado : 2015077465
 Fecha : 2015/06/19
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

Composición: Cada 100 g contiene:
 Mentol 3 g
 Alcanfor 4 g
 Salicilato de Metilo 10 g

Forma farmacéutica: Ungüento tópico

Indicaciones: Rubefaciente y contrairritante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la inclusión del producto en mención en Norma Farmacológica, puesto que la concentración solicitada (Mentol 3%, Alcanfor 4% y Salicilato de Metilo 10%) no se encuentra relacionada en norma. Adicionalmente conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta relacionadas para el producto en mención, teniendo en cuenta que revisada la base de datos, no se encuentra concepto para el principio activo en la forma farmacéutica y concentración relacionada.

Indicaciones: Rubefaciente y contrairritante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes

Posología: aplicar sobre el área afectada, cantidad suficiente en forma de masaje suave 3 o 4 veces al día

Vía de administración: Tópica externa

Condición de venta: Venta sin fórmula médica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia se debe incluir en la Norma Farmacológica 13.1.9.0.N10 y con la siguiente información:

Indicación: Contrairritante y rubefaciente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto o cualquiera de sus componentes. No aplicar en las mucosas. No aplicar sobre heridas abiertas. No poner en contacto con las mucosas.

Precauciones y advertencias: si tiene tendencias alérgicas con el ácido acetilsalicílico o el salicilato consulte a su médico antes de usarlo. Consulte a un profesional de la salud antes de usar este producto durante el embarazo y la lactancia.

Vía de administración: Tópica externa

Condición de venta: Sin fórmula médica

3.1.7.2. OUTDOL

Expediente : 20019405
Radicado : 2015073182
Fecha : 2015/06/10
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos

Composición: Cada 100 mL contiene 4.5 g de mentol, 4.5 g de alcanfor, 8 g de salicilato de metilo, 6 g de eucaliptol

Forma farmacéutica: Loción

Indicaciones: Rubefaciente y contrairritante

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes

El grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y productos Biológicos solicita a la Comisión revisora, Sala de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre la inclusión en normas farmacológicas del producto de la referencia, teniendo en cuenta que la asociación está aprobada en la norma 13.1.9.0.N10, pero con forma farmacéutica diferente a las conceptuadas por Sala. De igual manera solicitamos especificar Contraindicaciones y advertencias para esta asociación. Es importante anotar que el registro sanitario de este producto está en trámite de renovación y lo aprobado en su momento fue "Condición de venta: Sin fórmula facultativa; Indicaciones: Rubefaciente y Contrairritante; Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes. Estas corresponden a las aprobadas en el Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia se debe incluir en la Norma Faramcológica 13.1.9.0.N10 y con la siguiente información:

Indicación: Contrairritante y rubefaciente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto o cualquiera de sus componentes. No aplicar en las mucosas. No aplicar sobre heridas abiertas. No poner en contacto con las mucosas.

Precauciones y advertencias: si tiene tendencias alérgicas con el ácido acetilsalicílico o el salicilato consulte a su médico antes de usarlo. Consulte a un

profesional de la salud antes de usar este producto durante el embarazo y la lactancia.

Vía de administración: Tópica externa

Condición de venta: Sin fórmula médica

3.1.7.3. ACIDO VALPROICO JARABE

Expediente : 46507

Radicado : 2015067804

Fecha : 31/08/2015

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos

Principio Activo: Vapórate Sódico Equivalente a Acido Valproico

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Epilepsia del tipo pequeño mal.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Hepatopatías, embarazo y lactancia. El paciente debe someterse a evaluaciones hematológicas periódicas. Puede producir somnolencia y potenciar depresores del sistema nervioso central por lo tanto se debe evitar realizar actividades que requieran ánimo vigilante. El uso de Valproato de sodio puede causar bajas puntuaciones en pruebas cognitivas, en niños cuyas madres toman este medicamento durante el embarazo.

El Grupo Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala de Comisión Revisora conceptuar acerca de:

1. Unificar las contraindicaciones y advertencias para el Ácido Valproico y sus sales (Valproato de Sodio, Valproato de Magnesio, Divalproato de Sodio) quedando de la siguiente forma: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a sus componentes. Para el manejo de la migraña durante el embarazo y la lactancia (clasificación X). Precacuciones y advertencias En el manejo del trastorno bipolar y la epilepsia durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son infectivas o están contraindicadas (clasificación D). No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa, con trastornos conocidos del ciclo de la urea, con porfiria, en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por

mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desórdenes relacionados con POLG). Riesgo de bajas puntuaciones en pruebas cognitivas en niños cuyas madres toman este medicamento o productos relacionados con el ácido Valproico (anticonvulsivo) durante el embarazo. Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente. Puede potenciar depresores del sistema nervioso central y producir somnolencia, por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante. El paciente debe someterse a evaluaciones hematológicas periódicas.

2. Aclarar si el Producto en Renovación con composición 5.8 g de Valproato de Sodio equivalentes a 5 g de Ácido Valproico por cada 100 mL de Jarabe, está incluido en Normas Farmacológicas. Lo anterior debido a que la norma 19.9.0.0.N10 incluye actualmente el principio activo como ácido (Ácido Valproico) y el solicitado corresponden a una sal (Valproato de Sodio). De no ser así favor incluirla en norma farmacológica, indicando la composición, concentración y la forma farmacéutica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las las contraindicaciones, precauciones y advertencias para los productos con principio activo ácido valproico y sus sales (valproato de sodio, valproato de magnesio, divalproato de sodio, son:

Contraindicaciones: pacientes con hipersensibilidad al producto o cualquiera de sus componentes. Para el manejo de la migraña durante el embarazo y la lactancia (clasificación X). No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa, con trastornos conocidos del ciclo de la urea, con porfiria, en quienes se sepa tengan desórdenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desórdenes relacionados con POLG).

Precauciones y advertencias: en el manejo del trastorno bipolar y la epilepsia durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son infectivas o están contraindicadas (clasificación D). Riesgo de bajas puntuaciones en pruebas cognitivas en niños cuyas madres toman este medicamento o productos relacionados con el ácido Valproico (anticonvulsivo) durante el embarazo. Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia,

osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente. Puede potenciar depresores del sistema nervioso central y producir somnolencia, por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante. El paciente debe someterse a evaluaciones hematológicas periódicas

Adicionalmente, la Sala incluye el siguiente producto en la Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10

Composición: 5.8 g de Valproato de Sodio equivalentes a 5 g de Ácido Valproico por cada 100 mL de Jarabe

Forma Farmacéutica: Jarabe

3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

3.8.1. XULTOPHY® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20090556
Radicado : 2015032104/2015111121
Fecha : 26/08/2015
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S
Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada 1 mL de solución contiene 100 unidades de insulina degludec y 3.6 mg de liraglutida

Forma farmacéutica: Solución para inyección.

Solución para inyección en pluma pre-llenada

Indicaciones: Xultophy® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a uno o los dos principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

No se debe utilizar Xultophy en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia:

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la requerida. La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede inducir hipoglucemia. Combinado con sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia puede reducirse mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. Las enfermedades concomitantes de riñón o hígado y las enfermedades que afectan las glándulas adrenal, pituitaria o tiroideas pueden requerir cambios en la dosis de Xultophy®. Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. por una terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. Al igual que todos los productos con un componente de insulina basal, el efecto prolongado de Xultophy® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiper glucemia:

Una dosis inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden inducir hiper glucemia y potencialmente, coma hiperosmolar. En caso de la interrupción de Xultophy®, asegúrese de seguir las instrucciones para el inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden inducir hiper glucemia y por lo tanto provocar un aumento en la necesidad de tratamiento antidiabético. Normalmente, los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Pueden incluir sed, aumento de la frecuencia de micción, náusea, vómito, somnolencia, resequedad, enrojecimiento de la piel, resequedad en la boca y pérdida de apetito al igual que olor a acetona en el aliento. Se debe considerar la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiper glucemia severa. Los eventos hiper glucémicos no tratados eventualmente inducen coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética, las cuales son potencialmente fatales.

Combinación de tiazolidinedionas y productos insulínicos medicinales:

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando fueron utilizadas tiazolidinedionas con productos insulínicos medicinales, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto debe ser tenido en cuenta si se está considerando tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Xultophy®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular:

La intensificación de la terapia con insulina, un componente de Xultophy[®], con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Formación de anticuerpos:

La administración de Xultophy[®] puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina degludec y/o liraglutida. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos puede requerir un ajuste de la dosis de Xultophy[®] para corregir la tendencia a hiperglucemia o hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollan anticuerpos específicos contra la insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada contra la insulina humana o anticuerpos contra la liraglutida después del tratamiento con Xultophy[®]. La formación de anticuerpos no ha sido asociada con una disminución en la eficacia de Xultophy[®].

Pancreatitis aguda:

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda. Para liraglutida, un componente de Xultophy[®], se ha reportado pancreatitis aguda durante los estudios clínicos y el uso comercial. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. En caso de sospecha de pancreatitis, se debe suspender Xultophy[®]; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Xultophy[®]. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Eventos tiroideos adversos:

Se ha reportado eventos adversos tiroideos, incluyendo aumento de la calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea en los estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida, un componente de Xultophy[®], en particular en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente; por lo tanto, Xultophy[®] debe ser utilizada con precaución en estos pacientes.

Enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética:

No existe experiencia con Xultophy[®] en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. Por lo tanto no se recomienda Xultophy[®] en estos pacientes.

Deshidratación:

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida, un componente de Xultophy[®]. Los pacientes tratados con Xultophy[®] deben ser advertidos de los riesgos potenciales de deshidratación en relación con los efectos gastrointestinales secundarios y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Prevención de los errores de medicación:

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección a fin de evitar mezclas accidentales entre Xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes

Poblaciones no estudiadas:

No se ha estudiado la transferencia a Xultophy® desde dosis de insulina basal >40 unidades.

No se ha estudiado la transferencia desde los agonistas del receptor de GLP-1 receptor.

No se ha estudiado Xultophy® en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), glinidas o insulina prandial.

Existe una limitada experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase I-II de la Asociación Cardíaca de New York (NYHA); por lo tanto Xultophy® debe ser utilizado con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV de la NYHA y por lo tanto Xultophy® no se recomienda en estos pacientes.

Reacciones adversas:

En el programa de desarrollo clínico, Xultophy® no mostró aumentar la incidencia de reacciones adversas específicas en comparación con los dos monocomponentes: insulina degludec y liraglutida.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Xultophy® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales.

Descripción de las reacciones adversas esperadas:

Hipoglucemia:

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la necesaria. Una hipoglucemia grave puede llevar a pérdida de la conciencia y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

Reacciones alérgicas:

Se han reportado reacciones alérgicas (manifestada con signos y síntomas tales como urticaria, sarpullido, prurito y/o inflamación de lengua y labios) con insulina degludec y liraglutida, los dos componentes de Xultophy®. Se han reportado unos pocos casos de

reacciones anafilácticas con síntomas adicionales tales como hipotensión, palpitations, disnea, y edema durante el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Reacciones adversas gastrointestinales:

Eventos adversos gastrointestinales incluyendo náusea, diarrea, vómito, constipación, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, flatulencia, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal y disminución del apetito han sido reportados en pacientes tratados con Xultophy®. Estos eventos adversos gastrointestinales pueden ocurrir con mayor frecuencia al inicio de la terapia con Xultophy® y normalmente disminuyen dentro de los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Reacciones en el sitio de inyección:

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, decoloración, prurito, calor y masas en el sitio de inyección) en pacientes tratados con Xultophy®. Estas reacciones por lo general fueron leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Lipodistrofia:

Puede presentarse lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) en el sitio de inyección. Una continua rotación del sitio de inyección dentro del área particular de la inyección puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Aumento del ritmo cardíaco:

Se ha observado un aumento del ritmo cardíaco desde el valor de referencia de hasta 2 a 3 pulsos mas por minuto en los estudios clínicos con Xultophy®. No se han establecido los efectos clínicos a largo plazo del aumento en el ritmo cardíaco.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas:

No se han realizado estudios de interacción con Xultophy®.

Diferentes sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden exigir un ajuste de la dosis de Xultophy®.

Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de Xultophy®:

Los productos antidiabéticos, los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), los beta-bloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los salicilatos, los esteroides anabólicos y las sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de Xultophy®:

Los anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.

Octreotida/lanreotida pueden aumentar o disminuir la necesidad de Xultophy®.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de Xultophy®.

Interacciones farmacocinéticas:

Los datos in vitro sugieren que el potencial de interacciones farmacocinéticas medicamentosas relacionadas con la interacción de CYP y la unión de proteína es baja tanto para liraglutida como para insulina degludec.

El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado con liraglutida puede influir sobre la absorción de productos medicinales orales administrados de manera concomitante. Los estudios de interacción no muestran ningún retraso clínicamente relevante de la absorción.

Warfarina y otros derivados de la cumarina:

No se han realizado estudios de interacción. No se puede excluir una interacción clínicamente relevante con principios activos con baja solubilidad o con un estrecho índice terapéutico como la warfarina. Al iniciar el tratamiento con Xultophy® en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un monitoreo más frecuente del IIN (Índice Internacional Normalizado).

Paracetamol (Acetaminofén):

Liraglutida no altera la exposición general de paracetamol después de una sola dosis de 1,000 mg. La $C_{máx}$ de paracetamol disminuyó 31% y el $t_{máx}$ promedio se retrasó hasta 15 min. No se requiere ajuste de la dosis con el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina:

Liraglutida no altera la exposición general de atorvastatina en un grado clínicamente relevante después de la administración de una sola dosis de atorvastatina 40 mg. Por lo tanto no se requiere un ajuste de la dosis cuando se administra liraglutida. La $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó 38% y el $t_{máx}$ promedio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

Griseofulvina:

Liraglutida no alteró la exposición general de griseofulvina después de la administración de una sola dosis de griseofulvina 500 mg. La $C_{máx}$ de griseofulvina aumentó 37%

mientras que el $t_{\text{máx}}$ promedio no cambió. No se requieren ajustes de la dosis de griseofulvina y otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina:

La administración de una sola dosis de digoxina 1 mg con liraglutida resultó en una disminución del ABC de 16%; $C_{\text{máx}}$ disminuyó 31%. El tiempo promedio de digoxina a la concentración máxima se retrasó ($t_{\text{máx}}$) de 1 h a 1.5 h. No se requiere un ajuste de la dosis de digoxina basados en estos resultados.

Lisinopril:

La administración de una sola dosis de lisinopril 20 mg con liraglutida resultó en una disminución del ABC del lisinopril en un 15%; $C_{\text{máx}}$ disminuyó 27%. El $t_{\text{máx}}$ promedio de lisinopril se retrasó de 6 h a 8 h con liraglutida. No se requiere un ajuste de la dosis de lisinopril basados en estos resultados.

Anticonceptivos orales:

Liraglutida redujo la $C_{\text{máx}}$ de etinilestradiol y levonorgestrel un 12 y 13%, respectivamente, después de la administración de una sola dosis de un producto anticonceptivo oral. La T_{max} fue 1.5 h posterior con liraglutida para ambos compuestos. No se presentó ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición general bien sea de etinilestradiol o levonorgestrel. Por lo tanto se anticipa que el efecto anticonceptivo no se verá afectado por la coadministración de liraglutida.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Xultophy® se aplica una vez al día mediante administración subcutánea. Xultophy® puede ser administrado a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora del día. Xultophy® debe ser dosificado de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante un ajuste de la dosis basado en la glucosa plasmática en ayunas.

Al igual que con todos productos insulínicos es posible que se necesiten ajustes de la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o durante enfermedades concomitantes.

Para los pacientes que olviden administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto como se den cuenta de ello, se la administre y a continuación, reanuden su programa habitual de dosis una vez al día. Siempre se debe asegurar un mínimo de 8 horas entre inyecciones. Esto también aplica cuando no es posible la administración a la misma hora del día.

Xultophy® se administra en forma de unidades de dosis. Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0.036 mg de liraglutida. La pluma pre-llenada puede suministrar desde 1 hasta 50 unidades de dosis en aumentos de una unidad de dosis. La

máxima dosis diaria de Xultophy® es 50 unidades de dosis (50 unidades insulina degludec y 1.8 mg de liraglutida). El contador de la dosis de la pluma muestra el número de unidades de dosis.

Adición a medicamentos hipoglucemiantes orales:

La dosis inicial recomendada de Xultophy® es 10 unidades de dosis (10 unidades de insulina degludec y 0.36 mg de liraglutida).

Xultophy® puede añadirse a un tratamiento antidiabético oral existente. Cuando se añade Xultophy® a la terapia con sulfonilurea, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea.

Transferencia desde insulina basal:

Se debe suspender la terapia con insulina basal antes del inicio de Xultophy®. Al realizar una transferencia desde el tratamiento con insulina basal, la dosis de inicio recomendada de Xultophy® es 16 unidades de dosis (16 unidades insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida). No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Se recomienda un monitoreo meticulosos de la glucosa durante la transferencia y las semanas siguientes.

Poblaciones especiales:

Pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad):

Xultophy® puede ser utilizada en los pacientes adultos mayores. Se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de insulina de manera individual.

Insuficiencia renal:

Cuando se utiliza Xultophy® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de Xultophy® de manera individual. Xultophy® no puede ser recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal

Insuficiencia hepática:

Actualmente la experiencia terapéutica con Xultophy® en pacientes con insuficiencia hepática es demasiado limitada para recomendar su uso en esta población de pacientes

Niños y adolescentes:

Xultophy® no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se han llevado a cabo estudios con Xultophy® en pacientes menores de 18 años de edad.

Vía de administración: SC- Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2015027884 generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.4.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto basado en CCDS Versión 3.0 del 28 Oct 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada incluyendo la información proveniente de estudios farmacocinéticos y clínicos que abarcan una casuística del orden de 2000 pacientes, mostrando mayor efectividad de la asociación propuesta en el control de la glicemia y de la hemoglobina glicosilada, sin incrementar los efectos adversos y mostrando mejoría en el control del peso, 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 1 mL de solución contiene 100 unidades de insulina degludec y 3.6 mg de liraglutida

Forma farmacéutica: Solución para inyección.
Solución para inyección en pluma pre-llenada

Indicaciones: Xultophy® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a uno o los dos principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

No se debe utilizar Xultophy en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia:

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la requerida. La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede inducir hipoglucemia. Combinado con sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia puede reducirse mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. Las enfermedades concomitantes de riñón o hígado y las

enfermedades que afectan las glándulas adrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de Xultophy®. Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. por una terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. Al igual que todos los productos con un componente de insulina basal, el efecto prolongado de Xultophy® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiper glucemia:

Una dosis inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden inducir hiper glucemia y potencialmente, coma hiperosmolar. En caso de la interrupción de Xultophy®, asegúrese de seguir las instrucciones para el inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden inducir hiper glucemia y por lo tanto provocar un aumento en la necesidad de tratamiento antidiabético. Normalmente, los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Pueden incluir sed, aumento de la frecuencia de micción, náusea, vómito, somnolencia, resequedad, enrojecimiento de la piel, resequedad en la boca y pérdida de apetito al igual que olor a acetona en el aliento. Se debe considerar la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiper glucemia severa. Los eventos hiper glucémicos no tratados eventualmente inducen coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética, las cuales son potencialmente fatales.

Combinación de tiazolidinedionas y productos insulínicos medicinales:

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando fueron utilizadas tiazolidinedionas con productos insulínicos medicinales, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto debe ser tenido en cuenta si se está considerando tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Xultophy®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular:

La intensificación de la terapia con insulina, un componente de Xultophy®, con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Formación de anticuerpos:

La administración de Xultophy® puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina degludec y/o liraglutida. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos puede requerir un ajuste de la dosis de Xultophy® para corregir la tendencia a hiperglucemia o hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollan anticuerpos específicos contra la insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada contra la insulina humana o anticuerpos contra la liraglutida después del tratamiento con Xultophy®. La formación de anticuerpos no ha sido asociada con una disminución en la eficacia de Xultophy®.

Pancreatitis aguda:

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda. Para liraglutida, un componente de Xultophy®, se ha reportado pancreatitis aguda durante los estudios clínicos y el uso comercial. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. En caso de sospecha de pancreatitis, se debe suspender Xultophy®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Xultophy®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Eventos tiroideos adversos:

Se ha reportado eventos adversos tiroideos, incluyendo aumento de la calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea en los estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida, un componente de Xultophy®, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente; por lo tanto, Xultophy® debe ser utilizada con precaución en estos pacientes.

Enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética:

No existe experiencia con Xultophy® en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. Por lo tanto no se recomienda Xultophy® en estos pacientes.

Deshidratación:

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida, un componente de Xultophy®. Los pacientes tratados con Xultophy® deben ser advertidos de los riesgos potenciales de deshidratación en

relación con los efectos gastrointestinales secundarios y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Prevención de los errores de medicación:

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección a fin de evitar mezclas accidentales entre Xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes

Poblaciones no estudiadas:

No se ha estudiado la transferencia a Xultophy® desde dosis de insulina basal >40 unidades.

No se ha estudiado la transferencia desde los agonistas del receptor de GLP-1 receptor.

No se ha estudiado Xultophy® en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), glinidas o insulina prandial.

Existe una limitada experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase I-II de la Asociación Cardíaca de New York (NYHA); por lo tanto Xultophy® debe ser utilizado con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV de la NYHA y por lo tanto Xultophy® no se recomienda en estos pacientes.

Reacciones adversas:

En el programa de desarrollo clínico, Xultophy® no mostró aumentar la incidencia de reacciones adversas específicas en comparación con los dos monocomponentes: insulina degludec y liraglutida.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Xultophy® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales.

Descripción de las reacciones adversas esperadas:

Hipoglucemia:

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la necesaria. Una hipoglucemia grave puede llevar a pérdida de la conciencia y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

Reacciones alérgicas:

Se han reportado reacciones alérgicas (manifestada con signos y síntomas tales como urticaria, sarpullido, prurito y/o inflamación de lengua y labios) con insulina degludec y liraglutida, los dos componentes de Xultophy®. Se han reportado unos pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales tales como hipotensión, palpitations, disnea, y edema durante el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Reacciones adversas gastrointestinales:

Eventos adversos gastrointestinales incluyendo náusea, diarrea, vómito, constipación, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, flatulencia, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal y disminución del apetito han sido reportados en pacientes tratados con Xultophy®. Estos eventos adversos gastrointestinales pueden ocurrir con mayor frecuencia al inicio de la terapia con Xultophy® y normalmente disminuyen dentro de los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Reacciones en el sitio de inyección:

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, decoloración, prurito, calor y masas en el sitio de inyección) en pacientes tratados con Xultophy®. Estas reacciones por lo general fueron leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Lipodistrofia:

Puede presentarse lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) en el sitio de inyección. Una continua rotación del sitio de inyección dentro del área particular de la inyección puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Aumento del ritmo cardíaco:

Se ha observado un aumento del ritmo cardíaco desde el valor de referencia de hasta 2 a 3 pulsos mas por minuto en los estudios clínicos con Xultophy®. No se han establecido los efectos clínicos a largo plazo del aumento en el ritmo cardíaco.

Interacciones:**Interacciones farmacodinámicas:**

No se han realizado estudios de interacción con Xultophy®.

Diferentes sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden exigir un ajuste de la dosis de Xultophy®.

Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de Xultophy®:

Los productos antidiabéticos, los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), los beta-bloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los salicilatos, los esteroides anabólicos y las sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de Xultophy®:

Los anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.

Octreotida/lanreotida pueden aumentar o disminuir la necesidad de Xultophy®.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de Xultophy®.

Interacciones farmacocinéticas:

Los datos in vitro sugieren que el potencial de interacciones farmacocinéticas medicamentosas relacionadas con la interacción de CYP y la unión de proteína es baja tanto para liraglutida como para insulina degludec.

El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado con liraglutida puede influir sobre la absorción de productos medicinales orales administrados de manera concomitante. Los estudios de interacción no muestran ningún retraso clínicamente relevante de la absorción.

Warfarina y otros derivados de la cumarina:

No se han realizado estudios de interacción. No se puede excluir una interacción clínicamente relevante con principios activos con baja solubilidad o con un estrecho índice terapéutico como la warfarina. Al iniciar el tratamiento con Xultophy® en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un monitoreo más frecuente del IIN (Índice Internacional Normalizado).

Paracetamol (Acetaminofén):

Liraglutida no altera la exposición general de paracetamol después de una sola dosis de 1,000 mg. La $C_{\text{máx}}$ de paracetamol disminuyó 31% y el $t_{\text{máx}}$ promedio se retrasó hasta 15 min. No se requiere ajuste de la dosis con el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina:

Liraglutida no altera la exposición general de atorvastatina en un grado clínicamente relevante después de la administración de una sola dosis de atorvastatina 40 mg. Por lo tanto no se requiere un ajuste de la dosis cuando se administra liraglutida. La $C_{\text{máx}}$ de atorvastatina disminuyó 38% y el $t_{\text{máx}}$ promedio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

Griseofulvina:

Liraglutida no alteró la exposición general de griseofulvina después de la administración de una sola dosis de griseofulvina 500 mg. La $C_{\text{máx}}$ de griseofulvina aumentó 37% mientras que el $t_{\text{máx}}$ promedio no cambió. No se requieren ajustes de la dosis de griseofulvina y otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina:

La administración de una sola dosis de digoxina 1 mg con liraglutida resultó en una disminución del ABC de 16%; $C_{\text{máx}}$ disminuyó 31%. El tiempo promedio de digoxina a la concentración máxima se retrasó ($t_{\text{máx}}$) de 1 h a 1.5 h. No se requiere un ajuste de la dosis de digoxina basados en estos resultados.

Lisinopril:

La administración de una sola dosis de lisinopril 20 mg con liraglutida resultó en una disminución del ABC del lisinopril en un 15%; $C_{\text{máx}}$ disminuyó 27%. El $t_{\text{máx}}$ promedio de lisinopril se retrasó de 6 h a 8 h con liraglutida. No se requiere un ajuste de la dosis de lisinopril basados en estos resultados.

Anticonceptivos orales:

Liraglutida redujo la $C_{\text{máx}}$ de etinilestradiol y levonorgestrel un 12 y 13%, respectivamente, después de la administración de una sola dosis de un producto anticonceptivo oral. La T_{max} fue 1.5 h posterior con liraglutida para ambos compuestos. No se presentó ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición general bien sea de etinilestradiol o levonorgestrel. Por lo tanto se anticipa que el efecto anticonceptivo no se verá afectado por la coadministración de liraglutida.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Xultophy® se aplica una vez al día mediante administración subcutánea. Xultophy® puede ser administrado a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora del día.

Xultophy® debe ser dosificado de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante un ajuste de la dosis basado en la glucosa plasmática en ayunas.

Al igual que con todos los productos insulínicos es posible que se necesiten ajustes de la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o durante enfermedades concomitantes.

Para los pacientes que olviden administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto como se den cuenta de ello, se la administre y a continuación, reanuden su programa habitual de dosis una vez al día. Siempre se debe asegurar un mínimo de 8 horas entre inyecciones. Esto también aplica cuando no es posible la administración a la misma hora del día.

Xultophy® se administra en forma de unidades de dosis. Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0.036 mg de liraglutida. La pluma prellenada puede suministrar desde 1 hasta 50 unidades de dosis en aumentos de una unidad de dosis. La máxima dosis diaria de Xultophy® es 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec y 1.8 mg de liraglutida). El contador de la dosis de la pluma muestra el número de unidades de dosis.

Adición a medicamentos hipoglucemiantes orales:

La dosis inicial recomendada de Xultophy® es 10 unidades de dosis (10 unidades de insulina degludec y 0.36 mg de liraglutida).

Xultophy® puede añadirse a un tratamiento antidiabético oral existente. Cuando se añade Xultophy® a la terapia con sulfonilurea, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea.

Transferencia desde insulina basal:

Se debe suspender la terapia con insulina basal antes del inicio de Xultophy®. Al realizar una transferencia desde el tratamiento con insulina basal, la dosis de inicio recomendada de Xultophy® es 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida). No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Se recomienda un monitoreo meticuloso de la glucosa durante la transferencia y las semanas siguientes.

Poblaciones especiales:

Pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad):

Xultophy® puede ser utilizada en los pacientes adultos mayores. Se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de insulina de manera individual.

Insuficiencia renal:

Cuando se utiliza Xultophy® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de Xultophy® de manera individual. Xultophy® no puede ser recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal

Insuficiencia hepática:

Actualmente la experiencia terapéutica con Xultophy® en pacientes con insuficiencia hepática es demasiado limitada para recomendar su uso en esta población de pacientes

Niños y adolescentes:

Xultophy® no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se han llevado a cabo estudios con Xultophy® en pacientes menores de 18 años de edad.

Vía de administración: SC- Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto basado en CCDS Versión 3.0 del 28 Oct 2014, para el producto de la referencia

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

3.8.2. NIULIVA 250® UI/mL

Expediente : 20075627
 Radicado : 2014041688 / 2014125880 / 2015122731
 Fecha : 2014/09/30
 Fabricante : Instituto Grifols, S.A.
 Interesado : Grifols Colombia LTDA

Composición: Cada mL contiene inmunoglobulina humana anti hepatitis B 250 UI.

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Presentaciones comerciales: Niuliva 600 UI/2,4 ml
 Niuliva 1.000 UI/4 ml

Niuliva 5.000 UI/20 ml
Niuliva 10.000 UI/40 ml

Indicaciones: Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B después de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B durante la fase de mantenimiento en pacientes no replicadores.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

- En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo personas cuya vacunación es incompleta o desconocida).
- En pacientes en hemodiálisis, hasta que la vacunación se haga efectiva.
- En recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.

En sujetos que no presentaron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que requieren una prevención continua dado el continuo riesgo de ser infectados por hepatitis B

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas

Precauciones y advertencias:

- Sorbitol:

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

En recién nacidos y niños hasta el periodo de destete, la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada todavía y la administración de Niuliva puede desencadenar efectos graves. Cuando se considera apropiado el tratamiento a recién nacidos y niños (especialmente hasta el periodo de destete), se debe ejercer con mucha precaución antes y durante la administración de Niuliva debido a la cantidad de sorbitol que contiene el producto. Esto es especialmente importante cuando se necesita administrar más de una dosis para conseguir el título de anticuerpos de protección.

Para todos los pacientes, en el caso de que se hubiera administrado incorrectamente y se sospeche de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y a estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

Se han asociado complicaciones tromboembólicas al uso de IgIV normal. Por lo tanto, se recomienda precaución especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico.

Frecuentemente deben monitorizarse los niveles de anticuerpos anti-HBs séricos de los pacientes regularmente.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. Debe seguirse minuciosamente la velocidad de perfusión indicada en “4.10. Dosificación y grupo etario”. Los pacientes deben ser rigurosamente monitorizados y estar bajo control médico por si apareciera algún síntoma durante la perfusión.

Algunas reacciones adversas pueden ocurrir con más frecuencia:

- En el caso de velocidad de perfusión elevada.
- En pacientes con hipo- o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.

Se han notificado casos de fallo renal agudo en pacientes sometidos a terapia con IgIV, especialmente en pacientes con predisposición a un fallo renal agudo o aquéllos que presentan insuficiencia renal. Se aconseja controlar la función renal antes de la administración de Niuliva y a intervalos adecuados después de la administración. En caso de insuficiencia renal, se determinará según juicio clínico si la velocidad de perfusión de Niuliva debe reducirse o suspenderse.

Tras la administración de IgIV se han notificado casos de lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI). Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados por si aparecieran reacciones adversas pulmonares.

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes. Los pacientes deben estar informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea, urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxia. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Niuliva contiene una pequeña cantidad de IgA. Los individuos con deficiencia de IgA tienen posibilidades de desarrollar anticuerpos anti-IgA y pueden sufrir reacciones anafilácticas tras la administración de hemoderivados que contengan IgA. El médico debe sopesar el beneficio del tratamiento con Niuliva frente a los riesgos potenciales de reacciones de hipersensibilidad.

De forma poco frecuente, la inmunoglobulina humana antihepatitis B puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que previamente han tolerado el tratamiento con inmunoglobulina.

Ante la sospecha de reacción alérgica o anafiláctica se suspenderá inmediatamente la perfusión. En caso de shock, deberán seguirse los protocolos médicos actuales para su tratamiento.

Se ha notificado un síndrome de meningitis aséptica asociado al tratamiento con IgIV. La interrupción del tratamiento con IgIV ha hecho remitir el síndrome en unos días y sin secuelas. El síndrome suele aparecer desde varias horas a 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios de líquido cefalorraquídeo suelen revelar pleocitosis con varios miles de células por mm³, principalmente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteína con varios cientos de mg/dl. Este síndrome puede darse con más frecuencia asociado a altas dosis de Niuliva (10.000 UI/kg)

Los productos con IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos, pudiendo actuar como hemolisinas e inducir a la aglutinación in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulinas, causando una reacción antiglobulina directa positiva (test de Coombs) y, en raras ocasiones, una hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse tras el tratamiento con IgIV debido a una mayor captación de glóbulos rojos. Los pacientes que reciben IgIV deben ser monitorizados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse tras un tratamiento con altas dosis de Niuliva.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos tales como el VIH, el VHB y el VHC, y para el virus no envuelto VHA. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume así mismo que el contenido de anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Es altamente recomendable que cada vez que se administre Niuliva a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y nº de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote de producto.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Ocasionalmente pueden presentarse reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y ligero dolor de espalda.

Raramente, la inmunoglobulina humana puede ocasionar una caída repentina de la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha demostrado hipersensibilidad en administraciones previas.

Tras la administración de inmunoglobulina humana se han observado casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica/hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas pasajeras.

Se han observado incrementos del nivel de creatinina en suero y/o fallo renal agudo.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

Tabla de las reacciones adversas:

La siguiente tabla sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con los siguientes criterios:

- Muy frecuentes ($>1/10$)
- Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)
- Poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$)
- Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Frecuencia de reacciones adversas (RA) en estudios clínicos con Niuliva.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Sequedad bucal	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Poco frecuente

Población pediátrica:

En los estudios clínicos previos o actuales realizados con Niuliva no se incluyeron niños. Se espera que las mismas reacciones adversas mencionadas para los adultos puedan observarse en la población pediátrica

Interacciones:

La administración de inmunoglobulina puede interferir con el desarrollo de la respuesta inmune a vacunas con virus vivos atenuados tales como rubéola, paperas, sarampión y varicela durante un periodo de hasta 3 meses. Después de la administración de este producto, se debe dejar transcurrir un periodo de por lo menos 3 meses antes de administrar vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana antihepatitis B debe ser administrada tres o cuatro semanas después de la vacunación con tales vacunas de virus vivos atenuados; en el caso que la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B sea necesaria dentro de las tres o cuatro semanas después de la vacunación, una revacunación deberá realizarse tres meses después de la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B.

Interferencia con pruebas serológicas:

Tras la inyección de inmunoglobulina pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

La transmisión pasiva de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios, como A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos de glóbulos rojos, por ejemplo el test de antiglobulina (test de Coombs)

Dosificación y grupo etario: Posología

Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B después de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B durante la fase de mantenimiento en pacientes no replicadores:

En adultos:

2.000 - 10.000 UI/mes para mantener unos niveles de anticuerpos por encima de 100 - 150 UI/l en pacientes ADN-VHB negativos.

En niños:

La posología deberá ser ajustada en función de la superficie corporal, en base a 10.000 UI/1,73 m².

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

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

Por lo menos 500 UI, dependiendo de la intensidad de la exposición, tan pronto como sea posible después de la exposición, y preferiblemente entre 24 - 72 horas.

- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:
8-12 UI/kg con un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta la seroconversión después de la vacunación.

- Prevención de la hepatitis B en recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B, en el nacimiento o tan pronto como sea posible después del nacimiento:

30-100 UI/kg. La administración de inmunoglobulina antihepatitis B puede repetirse hasta la seroconversión después de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B está fuertemente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede administrarse el mismo día que la inmunoglobulina humana antihepatitis B, aunque en sitios diferentes.

En sujetos que no presentaron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que requieren una prevención continua, puede considerarse la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños cada 2 meses; el título de anticuerpos protectores mínimo se considera 10 mUI/ml.

Vía de administración: Intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2015031869., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto con el fin de estudiarlo junto con el radicado 2015127298 del 25/09/2015.

3.8.3. SYLVANT™ 100 mg
SYLVANT™ 400 mg

Expediente : 20079305
Radicado : 2014081666/2014159105
Fecha : 29/05/2015
Interesado : Janssen Cilag S.A
Fabricante : Cilag AG

Composición:
Sylvant™ 400 mg
Cada vial contiene 420.0 mg de Siltuximab

Sylvant™ 100 mg
Cada vial contiene 110.0 mg de Siltuximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Sylvant™ se indica para el tratamiento de pacientes con la enfermedad multicéntrica de Castleman (MCD) que son virus de inmunodeficiencia humana (VIH) negativos y virus del herpes humano-8 (HHV-8) negativos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:
Parámetros de lípidos: Se observaron elevaciones en los triglicéridos y el colesterol (parámetros de lípidos) en pacientes tratados con Sylvant™. Los pacientes se deben manejar según los lineamientos clínicos vigentes para el manejo de la hiperlipidemia.

Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad: Durante la perfusión IV de Sylvant™, las reacciones de perfusión leves a moderadas pueden mejorar tras la disminución o interrupción de la perfusión. Tras la resolución de la reacción, se puede considerar reiniciar la perfusión con una tasa de perfusión inferior y una administración clínica de antihistamínicos, acetaminofen y corticosteroides. Para los pacientes que no

toleran la perfusión tras estas intervenciones, se debe interrumpir el tratamiento con Sylvant™.

Neoplasias: Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias. De acuerdo con la experiencia limitada con siltuximab los datos actuales no sugieren ningún riesgo de neoplasia.

Perforación gastrointestinal: Se ha informado perforación gastrointestinal (GI) en ensayos clínicos de siltuximab, aunque no en ensayos de MCD. Utilice con precaución en pacientes que pueden tener un riesgo mayor de perforación GI. Evalúe de inmediato a los pacientes que presenten síntomas que puedan sugerir o asociarse con una perforación GI.

Advertencias:

Infecciones graves activas concurrentes: Se deben tratar las infecciones, entre ellas las infecciones localizadas, antes de la administración de Sylvant™. Se observaron infecciones graves, como por ejemplo, neumonía y sepsis, durante los estudios clínicos. Sylvant™ puede enmascarar signos y síntomas de inflamación aguda, entre ellos, supresión de fiebre y de reactantes de fase aguda tales como la proteína C reactiva (PCR). Por lo tanto, los prescriptores deben monitorizar con diligencia a los pacientes que reciben tratamiento a fin de detectar infecciones graves.

Vacunas: No se deben administrar vacunas vivas y atenuadas de manera concurrente o 4 semanas antes de iniciar la administración de Sylvant™, dado que no se ha establecido seguridad clínica y debido a que la inhibición de IL 6 puede interferir con la respuesta inmune normal a nuevos antígenos.

Durante o después de la perfusión, se debe interrumpir el tratamiento con Sylvant™ en pacientes que presenten reacciones graves de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión (por ejemplo, anafilaxia). El manejo de las reacciones de perfusión graves se debe dictar mediante los signos y síntomas de la reacción. Tanto el personal como el medicamento adecuados deben estar disponibles para tratar la anafilaxia, si ocurre.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentes (>20% de pacientes) durante el tratamiento con Sylvant™ en los estudios clínicos de MCD fueron las siguientes: infección de las vías respiratorias superiores, prurito y erupción maculopapular. La reacción adversa más grave asociada con la administración de Sylvant™ fue la reacción anafiláctica. Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad: En los estudios clínicos, Sylvant™ estuvo asociado con una reacción relacionada con la perfusión o con reacción de hipersensibilidad en el 4,8% (reacción grave en el 0,8%) de los pacientes tratados con la monoterapia de Sylvant™.

Interacciones: En los estudios no clínicos, IL 6 es conocido por disminuir la actividad del citocromo P450 (CYP450). La unión del bioactivo IL 6 mediante el siltuximab puede ocasionar el aumento del metabolismo de sustratos del CYP450, dado que se normalizará la actividad enzimática del CYP450. Por lo tanto, la administración de Sylvant™ con sustratos del CYP450 que tienen un índice clínico estrecho cuenta con la posibilidad de cambiar los efectos clínicos y la toxicidad del medicamento debido a las alteraciones en las vías del CYP450. Tras el inicio o la interrupción de Sylvant™ en pacientes que reciben tratamiento con medicamentos concomitantes que son sustratos del CYP450 y tienen un índice clínico estrecho, se recomienda el monitoreo del efecto (por ejemplo, warfarina) o la concentración del medicamento (por ejemplo, ciclosporina o teofilina). La dosis del medicamento concomitante se debe ajustar según sea necesario. El efecto de Sylvant™ en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir durante varias semanas luego de la interrupción del tratamiento. Además, los prescriptores deben ser prudentes al administrar Sylvant™ en forma conjunta con medicamentos del sustrato del CYP3A4 donde una disminución en la eficacia (por ejemplo, anticonceptivos orales) no sería deseada.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación: Sylvant™ 11 mg/kg se coloca durante 1 hora como perfusión intravenosa administrada cada 3 semanas hasta el fracaso del tratamiento.

Se deben realizar pruebas de laboratorio hematológicas antes de cada dosis del tratamiento con Sylvant™ durante los primeros 12 meses y cada 3 ciclos de la administración de la dosis posteriormente. El prescriptor debe considerar el retraso del tratamiento si no se cumplen los criterios terapéuticos establecidos relacionados con Recuento absoluto de neutrófilos, Recuento de plaquetas, hemoglobina antes de la administración de Sylvant™. No se recomienda la reducción de la dosis.

Grupo etario: Mayores de 18 años.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la resolución No. 2015015391, generada por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.1.2., en el sentido de solicitar la revocación de dicha resolución, en el sentido de aprobar la Evaluación Farmacológica, conceder la protección de datos de prueba del Decreto 2085 de 2002 para la molécula Siltuximab, clasificar Siltuximab como nueva entidad química, incluir Siltuximab en normas farmacológicas y aprobar la información para prescribir en inserto versión 003 de 5 de mayo de 2014, para el producto Sylvant 100 mg y Sylvant 400 mg polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora insiste en que son necesarios los estudios fase III, para demostrar la verdadera utilidad del producto en la indicación propuesta, teniendo en cuenta las particularidades de las subpoblaciones de pacientes que pueden beneficiarse con el producto de la referencia. Por lo anterior, se ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.1.2., en el sentido de recomendar negar el producto de la referencia.

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. RADICADO 15060464

Fecha : 12/06/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos informar por que el producto Emulsión de Scott tiene registro sanitario como medicamento (INVIMA 2009M-0009569), si es claro que sus ingredientes, uso y descripción en las de un suplemento dietario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio al producto Emulsión de Scott, expediente 20003504, con el fin de que se reclasifique como suplemento dietario, teniendo en cuenta que su composición se encuentra dentro de los límites establecidos en el Decreto 3863 de 2008

En cuanto a la indicación asignada para este producto, la Sala considera que las concentraciones del producto no son adecuadas para el tratamiento de una enfermedad ocasionada por la carencia de las vitaminas contenidas en el mismo, por tanto su único uso debe ser como suplemento dietario.

3.10.2. FENITOINA

Radicado : 15084408
Fecha : 14/08/2015
Interesado : Laboratorios Blaskov Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que determine el texto para contraindicaciones, precauciones y

advertencias de manera general y diferenciada de acuerdo con la forma farmacéutica, la cual deben incluir en los empaques de los productos con Fenitoina como principio activo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que la información farmacológica para el producto de la referencia se encuentra unificada en el Acta No. 23 de 2015, numeral 3.16.10.

3.10.3. COAGIL VII®

Radicado : 15113972
Fecha : 27/10/2015
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado No. 15109424, en el sentido de presentar los resultados obtenidos del análisis realizado a dos muestras de lotes del producto Coagil VII.

Lo anterior teniendo en cuenta que:

- Mediante Radicado No. 15109424 presenta alcance al Radicado No. 15103045, en el sentido de presentar los resultados obtenidos del análisis realizado a dos muestras de lotes del producto COAGIL VII.
- Mediante Radicado No. 15103045 presenta alcance al Radicado No. 15102343, en el sentido de presentar los resultados obtenidos del análisis realizado a muestras de los lotes del producto COAGIL VII, de acuerdo a las especificaciones establecidas por la farmacopea europea vigente para productos que contengan factor VII activado (rFVIIa) recombinante PH EUR 01/2015 : 25334.
- Mediante Radicado No. 15102343 presenta alcance al Radicado No. 15085787, en el sentido de presentar resumen competo de los principales conceptos a considerar en relación a la aprobación del producto COAGIL VII.
- Mediante Radicado No. 15085787 se solicitó la aclaración por la indebida aplicación del decreto 677 de 1995.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el interesado mediante radicados 15102343 del 30/09/2015, 150103045 del 01/10/2015, 15109424 del 15/10/2015, 15113972 del 27/10/2015 presento alcance a la solicitud inicial, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aplaza la emisión de este concepto para estudiar en conjunto con los radicados mencionados

3.12. ACLARACIONES Y CORRECCIONES

3.12.1 BUSCAPINA COMPOSITUM

Expediente : 36344
Radicado : 2015075001
Fecha : 2015/06/12
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.4.8., en el sentido de indicar que se aprueban los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Información para prescribir versión 0058-04 del 08 de Abril de 2015
- Inserto versión 20150408

3.12.2. MIRVASO

Expediente : 20061780
Radicado : 2015112441
Fecha : 28/08/2015
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.4.10., en sentido de indicar que se recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones.
- Modificación de efectos adversos.
- Inserto e Información para prescribir versión Mirvaso 2015-08.

3.12.3. GILENYA® 0.5 mg CAPSULA DURA

Expediente : 20032912
Radicado : 2015116417
Fecha : 04/09/2015
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2015 numeral 3.4.18., en el sentido de aprobar la Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0767-s del 18 de agosto de 2015 para el producto de la referencia.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados desde el numeral 3.1. al 3.12, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 14:00 del día 25 de Noviembre de 2015, se da por terminada la sesión extra ordinaria virtual - presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE
GARCÍA PABÓN**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora