

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 27

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

30 DE NOVIEMBRE, 01, 02 Y 03 DE DICIEMBRE DE 2015

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban las Actas:

Acta No. 23 de 2015 SEMPB
Acta No. 24 Primera parte de 2015 SEMPB
Acta No. 24 Segunda parte de 2015 SEMPB
Acta No. 25 de 2015 SEMPB

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.2.1. LODRONAT 520 mg

Expediente : 20099210
Radicado : 2015125939
Fecha : 24/09/2015
Interesado : Calier Farmacéutica de Colombia S.A
Fabricante : Riemser Pharma GMBH

Composición: Cada tableta contiene clodronato disódico en forma de clodronato disodico tetrahidratado 520 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Tratamiento de la osteolisis tumoral, causada por metástasis óseas de tumores sólidos o neoplasias hematológicas (ej. Mieloma múltiple) tratamiento de la hipercalcemia debido a incremento de la reabsorción.

Indicaciones: Tratamiento de la osteolisis tumoral, causada por metástasis óseas de tumores sólidos o neoplasias hematológicas (ej. Mieloma múltiple) tratamiento de la hipercalcemia debido a incremento de la reabsorción.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al clodronato u otros bifosfonatos, insuficiencia renal, con depuración de creatinina menor de 10 ml/mm, inflamación aguda del tracto gastrointestinal, embarazo, lactancia, no administrarse en niños.

Precauciones y Advertencias:

Monitorear regularmente (cada cuatro semanas) la función renal el cuadro hemático y los niveles séricos de fosfato y calcio en caso que se presente deterioro de la función renal, se debe interrumpir el tratamiento.

Reacciones adversas:

Hipocalcemia. Náuseas, vómitos, diarrea, dolor epigástrico. En raras ocasiones, dolores óseos y musculares. Rash cutáneo, erupción eritomatosa papular generalizada.

Interacciones: Uso concomitante con otros bifosfonatos

Dosificación y grupo etario: La dosis oral habitual recomendada es de 2 comprimidos (1040 mg / día). La dosis oral es de 4 comprimidos (2080 mg / día).

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis oral habitual recomendada es de 2 comprimidos (1040 mg / día). La dosis oral es de 4 comprimidos (2080 mg / día).

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.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. RELVAR® ELLIPTA® 200µg/25µg

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente : 20100456
Radicado : 2015136958
Fecha : 16/10/2015
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A
Fabricante : Glaxo Operations UK Ltd

Composición:

Cada dosis pre-dispensada contiene 200/25 microgramos de furoato de fluticasona /vilanterol (como trifenatato).

Cada inhalación única de furoato de fluticasona / Vilanterol proporciona una dosis entregada de 184/22 microgramos de furoato de fluticasona / Vilanterol

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones:

ASMA

Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento del asma.

EPOC

Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento de mantención de la obstrucción de vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema, y para reducir las exacerbaciones de EPOC en pacientes con historia de exacerbaciones.

Contraindicaciones:

Relvar Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche, o quienes hayan demostrado hipersensibilidad a furoato de fluticasona, Vilanterol o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Riesgo de muerte relacionado con asma debido al consumo de agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Información de un ensayo controlado con placebo en pacientes con asma mostró que los LABA pueden aumentar el riesgo de muerte relacionado con asma. No existen datos disponibles para determinar si la tasa de muerte en pacientes con EPOC se incrementa por el uso de los LABA.

Exacerbaciones:

Relvar Ellipta no debe utilizarse para tratar los síntomas de asma agudo o una exacerbación aguda de EPOC, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida. El incremento 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.

Los pacientes no deben suspender el tratamiento con Relvar Ellipta, por asma o EPOC sin supervisión del médico, ya que los síntomas pueden recurrir después de la suspensión.

Pueden ocurrir eventos adversos y exacerbaciones relacionados con el asma durante el tratamiento con Relvar Ellipta. Debe pedirse a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan al médico si los síntomas de asma se mantienen sin control o si empeoran después de iniciar Relvar Ellipta.

Broncoespasmo Paradójico:

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. Relvar Ellipta debe suspenderse de inmediato, el paciente debe ser evaluado y debe iniciarse un tratamiento alternativo si es necesario.

Efectos cardiovasculares:

Pueden observarse efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por ejemplo, taquicardia supraventricular y extrasístoles, con los fármacos simpaticomiméticos, incluyendo Relvar Ellipta. Por lo tanto, Relvar Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular severa.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la dosis que debe usarse es 100/25 microgramos y deben ser monitoreados para reacciones adversas sistémicas relacionadas con corticoesteroides.

Efectos sistémicos de corticoesteroides:

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, Relvar Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Neumonía:

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes con EPOC que reciben Relvar Ellipta. También se observó un aumento en la incidencia de neumonías que ocasionaron hospitalización. En algunos casos, estos eventos de neumonía fueron fatales. Los médicos deben mantenerse alerta ante la posibilidad del desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de dichas infecciones pueden imitar los síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC que reciben Relvar Ellipta, incluyen tabaquismo, pacientes con historia de neumonía previa, pacientes con índice de masa corporal $<25 \text{ kg/m}^2$ y pacientes con un (volumen espiratorio forzado) $\text{VEF}_1 < 50\%$ predicho. Estos factores deben tomarse en consideración al prescribir furoato de fluticasona/ Vilanterol, y debe reevaluarse el tratamiento si se presenta neumonía.

La incidencia de neumonía en pacientes con asma fue poco común. Los pacientes con asma que toman furoato de fluticasona/ Vilanterol 200/25 microgramos, pueden tener mayor riesgo de neumonía en comparación con aquellos que reciben furoato de fluticasona/ Vilanterol 100/25 o placebo. No se identificaron factores de riesgo.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Se utilizaron los datos de estudios clínicos grandes de asma y EPOC para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con Relvar Ellipta. En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 7,034 pacientes fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico de EPOC, un total de 6,237 sujetos fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas. Con excepción de neumonía y fracturas, el perfil de seguridad fue similar en pacientes con asma y EPOC. Durante los estudios clínicos, se observaron con mayor frecuencia neumonía y fracturas en pacientes con EPOC.

Estas reacciones adversas se enlistan por clase de sistema orgánico y frecuencia. 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	Neumonía*, Infección de tracto respiratorio superior, Bronquitis, Influenza Candidiasis de boca y garganta	Comunes
Trastornos de sistema nervioso	Cefalea	Muy Comunes
Trastornos cardiacos	Extrasístoles	Poco Comunes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo, Sinusitis, Faringitis. Rinitis, Tos, Disfonía	Muy Comunes Comunes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Dolor de espalda Fracturas**	Comunes
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Comunes

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

***Neumonía:**

En dos estudios duplicados de 12 meses realizados en un total de 3,255 pacientes con EPOC quienes habían experimentado una exacerbación de EPOC en el año previo, se reportó una incidencia más alta de neumonía (6% - 7%) en pacientes que recibieron la combinación de furoato de fluticasona (concentraciones de 50, 100, y 200 microgramos) / Vilanterol 25 microgramos en comparación con aquellos que recibieron Vilanterol 25 microgramos sólo (3%). Ocurrió neumonía que requirió hospitalización en 3% de los pacientes que recibieron Relvar Ellipta (todas las concentraciones) y en <1% de los pacientes que recibieron Vilanterol. En estos estudios, se reportaron nueve casos fatales de neumonía. De estos, siete se reportaron durante el tratamiento con Relvar Ellipta 200/25 microgramos, uno durante el tratamiento con Relvar Ellipta 100/25 microgramos, y uno después del tratamiento con Vilanterol en monoterapia. Los factores de riesgo para neumonía observados en estos estudios incluyeron tabaquismo, pacientes con historia de neumonía previa, pacientes con índice de masa corporal <25 kg/m², y pacientes con una VEF₁ <50% predicho.

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7,034 pacientes), la incidencia de neumonía (ajustada para la exposición, debido a los números bajos y al número limitado de pacientes con placebo) observada con Relvar Ellipta con una concentración de 100/25 microgramos (9.6/1000 años paciente) fue similar a la de placebo (8.0/1000 años paciente). Se observó una incidencia más alta de neumonía con la concentración de 200/25 microgramos (18.4/1000 años paciente) en comparación con la concentración de 100/25 microgramos. Pocos de los eventos de neumonía ocasionaron hospitalización con una u otra concentración, y no se observaron diferencias en la incidencia de eventos serios entre las dos concentraciones del tratamiento.

**Fracturas:

En dos estudios duplicados de 12 meses con un total de 3,255 pacientes con EPOC, la incidencia de fracturas óseas en general fue baja en todos los grupos de tratamiento, con una incidencia más alta en todos los grupos de Relvar Ellipta (2%) en comparación con el grupo de Vilanterol 25 microgramos (<1%). Aunque se observaron más fracturas en los grupos de Relvar Ellipta en comparación con el grupo de Vilanterol 25 microgramos, fracturas típicamente asociadas con el uso de corticoesteroides (ej., compresión espinal / fracturas de vértebras toracolumbares, cadera y acetabulares) ocurrieron en <1% de los grupos de tratamiento de Relvar Ellipta y Vilanterol.

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7,034 pacientes), la incidencia de fracturas fue de <1%, y usualmente se asociaron con trauma.

Datos post comercialización

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, eritema, y urticaria.	Raros
Trastornos Psiquiátricos	Ansiedad	Raro
Trastornos del sistema nervioso	Temblor	Raro
Trastornos Cardiacos	Palpitaciones, Taquicardia	Raro Raro
Trastornos de tejidos musculoesquelético y conectivo	Espasmos musculares	Común

Interacciones:

Se consideran poco probables las interacciones farmacológicas mediadas por furoato de fluticasona o Vilanterol a dosis clínicas, debido a las bajas concentraciones plasmáticas logradas después de la dosificación inhalada.

Interacción con beta bloqueadores:

Los bloqueadores beta adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar los efectos de los agonistas beta₂ adrenérgicos. Debe evitarse el uso concurrente de beta bloqueadores tanto no selectivos como selectivos, a menos que existan razones de peso para su uso.

Interacción con inhibidores del CYP3A4:

Tanto furoato de fluticasona como Vilanterol son eliminados 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 tanto a furoato de fluticasona como a Vilanterol, lo que podría ocasionar reacciones adversas.

Interacción con inhibidores de la glicoproteína P:

Tanto furoato de fluticasona como Vilanterol son sustratos de la glicoproteína P (P-gp). Un estudio de farmacología clínica realizado en sujetos sanos a quienes se co administró Vilanterol con verapamilo, un inhibidor potente de la P-gp y moderado del CYP3A4, no mostró ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de Vilanterol. No se han realizado estudios de farmacología clínica con un inhibidor específico de la P-gp y furoato de fluticasona.

Dosificación y Grupo Etario:

Relvar Ellipta solo es para uso mediante inhalación.

Relvar Ellipta debe administrarse una vez al día en las mañanas o en la tarde, pero a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin tragarla.

ASMA:

Debe advertirse a los pacientes que Relvar Ellipta debe utilizarse de forma regular, incluso en ausencia de síntomas.

Si surgen síntomas en el periodo entre dosis, debe administrarse un agonista beta₂ inhalado de acción corta, para obtener alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados de forma regular por un profesional de la salud, para que la concentración de furoato de fluticasona / Vilanterol 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:

La dosis recomendada de Relvar Ellipta es:

Una inhalación de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos una vez al día

o

Una inhalación de Relvar Ellipta de 200/25 microgramos una vez al día

Debe considerarse una dosis inicial de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos en pacientes que requieren una dosis baja a mediana de un corticoesteroide inhalado en combinación con un agonista beta₂ de larga duración.

Relvar Ellipta 200/25 microgramos debe considerarse en pacientes que requieren una dosis más alta de corticoesteroides inhalados en combinación con un agonista beta₂ de larga duración.

Si los pacientes no se controlan de forma adecuada con Relvar Ellipta 100/25 microgramos, considere aumentar la dosis a 200/25 microgramos, lo cual puede proporcionar una mejoría adicional para el control del asma.

Niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Relvar Ellipta en niños menores de 12 años de edad.

EPOC:

Poblaciones:

Adultos:

La dosis recomendada de Relvar Ellipta es:

Una inhalación de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos una vez al día.

Relvar Ellipta de 200/25 microgramos no está indicado en pacientes con EPOC.

Niños:

El uso en niños no es relevante debido a la indicación de EPOC de este producto.

Población especial: Asma y EPOC

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 severa, mostró un aumento del triple en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (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 100/25 microgramos.

Vía de Administración: Inhalación 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

-Inserto versión GDS07/IPI08 de fecha 12 de junio de 2015

-Información para prescribir versión GDS07/IPI08 de fecha 12 de junio de 2015

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

Composición:

Cada dosis pre-dispensada contiene 200/25 microgramos de furoato de fluticasona /vilanterol (como trifenatato).

Cada inhalación única de furoato de fluticasona / Vilanterol proporciona una dosis entregada de 184/22 microgramos de furoato de fluticasona / Vilanterol

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones:

ASMA

Revinty Ellipta está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos, cuando la administración de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- Pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 inhalados de acción corta administrados "a demanda".

EPOC

Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la obstrucción de vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema, y para reducir las exacerbaciones de EPOC en pacientes con historia de exacerbaciones.

Contraindicaciones:

Relvar Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche, o quienes hayan demostrado hipersensibilidad a furoato de fluticasona, Vilanterol o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Riesgo de muerte relacionado con asma debido al consumo de agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Información de un ensayo controlado con placebo en pacientes con asma mostró que los LABA pueden aumentar el riesgo de muerte relacionado con asma. No existen datos disponibles para determinar si la tasa de muerte en pacientes con EPOC se incrementa por el uso de los LABA.

Exacerbaciones:

Relvar Ellipta no debe utilizarse para tratar los síntomas de asma agudo o una exacerbación aguda de EPOC, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida. El incremento 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.

Los pacientes no deben suspender el tratamiento con Relvar Ellipta, por asma o EPOC sin supervisión del médico, ya que los síntomas pueden recurrir después de la suspensión.

Pueden ocurrir eventos adversos y exacerbaciones relacionados con el asma durante el tratamiento con Relvar Ellipta. Debe pedirse a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan al médico si los síntomas de asma se mantienen sin control o si empeoran después de iniciar Relvar Ellipta.

Broncoespasmo Paradójico:

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. Relvar Ellipta debe suspenderse de inmediato, el paciente debe ser evaluado y debe iniciarse un tratamiento alternativo si es necesario.

Efectos cardiovasculares:

Pueden observarse efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por ejemplo, taquicardia supraventricular y extrasístoles, con los fármacos simpaticomiméticos, incluyendo Relvar Ellipta. Por lo tanto, Relvar Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular severa.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la dosis que debe usarse es 100/25 microgramos y deben ser monitoreados para reacciones adversas sistémicas relacionadas con corticoesteroides.

Efectos sistémicos de corticoesteroides:

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, Relvar Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Neumonía:

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes con EPOC que reciben Relvar Ellipta. También se observó un aumento en la incidencia de neumonías que ocasionaron hospitalización. En algunos casos, estos eventos de neumonía fueron fatales. Los médicos deben mantenerse alerta ante la posibilidad del desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de dichas infecciones pueden imitar los síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC que reciben Relvar Ellipta, incluyen tabaquismo, pacientes con historia de neumonía previa, pacientes con índice de masa corporal $<25 \text{ kg/m}^2$ y pacientes con un (volumen espiratorio forzado) $\text{VEF}_1 < 50\%$ predicho. Estos factores deben tomarse en consideración al prescribir furoato de fluticasona/ Vilanterol, y debe reevaluarse el tratamiento si se presenta neumonía.

La incidencia de neumonía en pacientes con asma fue poco común. Los pacientes con asma que toman furoato de fluticasona/ Vilanterol 200/25 microgramos, pueden tener mayor riesgo de neumonía en comparación con aquellos que reciben furoato de fluticasona/ Vilanterol 100/25 o placebo. No se identificaron factores de riesgo.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Se utilizaron los datos de estudios clínicos grandes de asma y EPOC para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con Relvar Ellipta. En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 7,034 pacientes fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico de EPOC, un total de 6,237 sujetos fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

Con excepción de neumonía y fracturas, el perfil de seguridad fue similar en pacientes con asma y EPOC. Durante los estudios clínicos, se observaron con mayor frecuencia neumonía y fracturas en pacientes con EPOC.

Estas reacciones adversas se enlistan por clase de sistema orgánico y frecuencia. 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	Neumonía*, Infección de tracto respiratorio superior, Bronquitis, Influenza Candidiasis de boca y garganta	Comunes
Trastornos de sistema nervioso	Cefalea	Muy Comunes
Trastornos cardiacos	Extrasístoles	Poco Comunes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo, Sinusitis, Faringitis. Rinitis, Tos, Disfonía	Muy Comunes Comunes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Dolor de espalda Fracturas**	Comunes
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Comunes

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

*Neumonía:

En dos estudios duplicados de 12 meses realizados en un total de 3,255 pacientes con EPOC quienes habían experimentado una exacerbación de EPOC en el año previo, se reportó una incidencia más alta de neumonía (6% - 7%) en pacientes que recibieron la combinación de furoato de fluticasona (concentraciones de 50, 100, y 200 microgramos) / Vilanterol 25 microgramos en comparación con aquellos que recibieron Vilanterol 25 microgramos sólo (3%). Ocurrió neumonía que requirió hospitalización en 3% de los pacientes que recibieron Relvar Ellipta (todas las concentraciones) y en <1% de los pacientes que recibieron Vilanterol. En estos estudios, se reportaron nueve casos fatales de neumonía. De estos, siete se reportaron durante el tratamiento con Relvar Ellipta 200/25 microgramos, uno durante el tratamiento con Relvar Ellipta 100/25 microgramos, y uno después del tratamiento con Vilanterol en monoterapia. Los factores de riesgo para neumonía observados en estos estudios incluyeron tabaquismo, pacientes con historia de neumonía previa, pacientes con índice de masa corporal <25 kg/m², y pacientes con una VEF₁ <50% predicho.

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7,034 pacientes), la incidencia de neumonía (ajustada para la exposición, debido a los números bajos y al número limitado de pacientes con placebo) observada con Relvar Ellipta con una concentración de 100/25 microgramos (9.6/1000 años paciente) fue similar a la de placebo (8.0/1000 años paciente). Se observó una incidencia más alta de neumonía con la concentración de 200/25 microgramos (18.4/1000 años paciente) en comparación con la concentración de 100/25 microgramos. Pocos de los eventos

de neumonía ocasionaron hospitalización con una u otra concentración, y no se observaron diferencias en la incidencia de eventos serios entre las dos concentraciones del tratamiento.

****Fracturas:**

En dos estudios duplicados de 12 meses con un total de 3,255 pacientes con EPOC, la incidencia de fracturas óseas en general fue baja en todos los grupos de tratamiento, con una incidencia más alta en todos los grupos de Relvar Ellipta (2%) en comparación con el grupo de Vilanterol 25 microgramos (<1%). Aunque se observaron más fracturas en los grupos de Relvar Ellipta en comparación con el grupo de Vilanterol 25 microgramos, fracturas típicamente asociadas con el uso de corticoesteroides (ej., compresión espinal / fracturas de vértebras toracolumbares, cadera y acetabulares) ocurrieron en <1% de los grupos de tratamiento de Relvar Ellipta y Vilanterol.

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7,034 pacientes), la incidencia de fracturas fue de <1%, y usualmente se asociaron con trauma.

Datos post comercialización

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, eritema, y urticaria.	Raros
Trastornos Psiquiátricos	Ansiedad	Raro
Trastornos del sistema nervioso	Temblor	Raro
Trastornos Cardiacos	Palpitaciones, Taquicardia	Raro Raro
Trastornos de tejidos musculoesquelético y conectivo	Espasmos musculares	Común

Interacciones:

Se consideran poco probables las interacciones farmacológicas mediadas por furoato de fluticasona o Vilanterol a dosis clínicas, debido a las bajas concentraciones plasmáticas logradas después de la dosificación inhalada.

Interacción con beta bloqueadores:

Los bloqueadores beta adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar los efectos de los agonistas beta₂ adrenérgicos. Debe evitarse el uso concurrente de beta bloqueadores tanto no selectivos como selectivos, a menos que existan razones de peso para su uso.

Interacción con inhibidores del CYP3A4:

Tanto furoato de fluticasona como Vilanterol son eliminados 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 tanto a furoato de fluticasona como a Vilanterol, lo que podría ocasionar reacciones adversas.

Interacción con inhibidores de la glicoproteína P:

Tanto furoato de fluticasona como Vilanterol son sustratos de la glicoproteína P (P-gp). Un estudio de farmacología clínica realizado en sujetos sanos a quienes se co administró Vilanterol con verapamilo, un inhibidor potente de la P-gp y moderado del CYP3A4, no mostró ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de Vilanterol. No se han realizado estudios de farmacología clínica con un inhibidor específico de la P-gp y furoato de fluticasona.

Dosificación y Grupo Etario:

Relvar Ellipta solo es para uso mediante inhalación.

Relvar Ellipta debe administrarse una vez al día en las mañanas o en la tarde, pero a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin tragarla.

ASMA:

Debe advertirse a los pacientes que Relvar Ellipta debe utilizarse de forma regular, incluso en ausencia de síntomas.

Si surgen síntomas en el periodo entre dosis, debe administrarse un agonista beta₂ inhalado de acción corta, para obtener alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados de forma regular por un profesional de la salud, para que la concentración de furoato de fluticasona / Vilanterol que están recibiendo se mantenga en forma óptima, y sólo sea modificada por recomendación médica.

Poblaciones:

Adultos (mayores 18 años):

La dosis recomendada de Relvar Ellipta es:

Una inhalación de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos una vez al día

O

Una inhalación de Relvar Ellipta de 200/25 microgramos una vez al día

Debe considerarse una dosis inicial de Relvar Élipta de 100/25 microgramos en pacientes que requieren una dosis baja a mediana de un corticoesteroide inhalado en combinación con un agonista beta₂ de larga duración.

Relvar Ellipta 200/25 microgramos debe considerarse en pacientes que requieren una dosis más alta de corticoesteroides inhalados en combinación con un agonista beta₂ de larga duración.

Si los pacientes no se controlan de forma adecuada con Relvar Ellipta 100/25 microgramos, considere aumentar la dosis a 200/25 microgramos, lo cual puede proporcionar una mejoría adicional para el control del asma.

Niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Relvar Ellipta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

EPOC:

Poblaciones:

Adultos:

La dosis recomendada de Relvar Ellipta es:

Una inhalación de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos una vez al día.

Relvar Ellipta de 200/25 microgramos no está indicado en pacientes con EPOC.

Niños:

El uso en niños no es relevante debido a la indicación de EPOC de este producto.

Población especial: Asma y EPOC

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 severa, mostró un aumento del triple en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (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 100/25 microgramos.

Vía de Administración: Inhalación Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.2.0.0.N70

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y 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.

**3.1.2.3. ATOZET® TABLETAS RECUBIERTAS 10 mg / 10 mg
ATOZET® TABLETAS RECUBIERTAS 10 mg / 20 mg
ATOZET® TABLETAS RECUBIERTAS 10 mg / 40 mg**

Expediente : 20100417
Radicado : 2015136409
Fecha : 15/10/2015
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
Fabricante : MSD International GmbH, LLC

Composición:

Cada tableta contiene:

Ezetimiba 10 mg, Atorvastatina 10 mg

Ezetimiba 10 mg, Atorvastatina 20 mg

Ezetimiba 10 mg, Atorvastatina 40 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Prevención de la enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria. Hipercolesterolemia primaria. Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas. Embarazo y Lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Se recomienda realizar pruebas de enzimas Hepáticas antes de iniciar el tratamiento y cuando sea clínicamente indicado. No se recomienda la administración concomitante con fibratos ni con ácido fusídico. Se debe monitorear la función endocrina así como su

empleo con anticoagulantes y en pacientes con ACV o AIT reciente. Se han reportado casos de miopatía y rabdomiólisis.

Reacciones adversas:

Experiencia de Ensayos Clínicos:

Adultos

Atozet®

La seguridad de Atozet® (o la administración concurrente de ezetimiba y atorvastatina equivalente a Atozet®) se ha evaluado en más de 2.400 pacientes en 7 ensayos clínicos. Atozet® fue generalmente bien tolerado.

Las siguientes experiencias adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o infrecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) relacionadas con el medicamento se reportaron en pacientes que tomaban Atozet®:

Infecciones e infestaciones:

Infrecuentes: influenza

Desórdenes psiquiátricos:

Infrecuentes: depresión; insomnio; desorden del sueño

Desórdenes del sistema nervioso:

Infrecuentes: mareos; disgeusia; cefalea; parestesia

Desórdenes cardíacos:

Infrecuentes: bradicardia sinusal

Desórdenes vasculares:

Infrecuentes: golpes de calor

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales:

Infrecuentes: disnea

Desórdenes gastrointestinales:

Frecuentes: diarrea

Infrecuentes: malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, deposiciones frecuentes, gastritis, náuseas, malestar estomacal.

Desórdenes de piel y del tejido subcutáneo:

Infrecuentes: acné, urticaria

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: mialgia

Infrecuentes: artralgia, dolor de espalda, fatiga muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración:

Infrecuentes: astenia, fatiga, malestar general, edema.

Investigaciones:

Infrecuentes: ALT y/o AST elevadas, fosfatasa alcalina elevada, CK sanguínea elevada, gammaglutamiltransferasa elevada, enzimas hepáticas elevadas, prueba de función hepática anormal, aumento de peso

En ensayos clínicos controlados, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST $\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) fue de 0,6% para los pacientes tratados con Atozet®. Estas elevaciones de las transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis y retornaron a los valores basales de forma espontánea o después de la discontinuación de la terapia.

Ninguno de los pacientes tratados con Atozet® tuvo niveles de CK $\geq 10 \times$ LSN.

Experiencia Postcomercialización y Otras Experiencias de Ensayos Clínicos:

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han reportado en el uso postcomercialización con Atozet® o en estudios clínicos o uso postcomercialización con ezetimiba o atorvastatina:

Infecciones e infestaciones: nasofaringitis

Sangre y del sistema linfático: trombocitopenia

Desórdenes del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria

Desórdenes del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, anorexia, hiperglucemia, hipoglucemia

Desórdenes psiquiátricos: pesadillas

Desórdenes del sistema nervioso: hipoestesia

Ha habido raros reportes postcomercialización de deterioro cognitivo (p.e., pérdida de la memoria, olvidos, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociado con el uso de estatinas. Estos problemas cognitivos se han reportado para todas las estatinas. Los reportes son generalmente no serios y reversibles con la discontinuación de la estatina, con tiempos variables para el inicio de los síntomas (1 día a años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

Desórdenes oculares: visión borrosa

Desórdenes auditivos y laberínticos: tinnitus

Desórdenes vasculares: hipertensión

Respiratorios, torácicos y mediastinales: tos, dolor faringolaríngeo, epistaxis

Desórdenes gastrointestinales: pancreatitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos, vómitos

Desórdenes hepatobiliares: hepatitis, colelitiasis, colecistitis, colestasis

Desórdenes de piel y del tejido subcutáneo: alopecia, prurito, erupción cutánea, eritema multiforme

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: miopatía/rabdomiólisis, dolor de cuello, inflamación de las articulaciones

Se han reportado casos muy raros de miopatía necrotizante mediada inmunológicamente (MNMI), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. La MNMI se caracteriza por debilidad muscular proximal y elevada creatina quinasa sérica, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas; biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejoría con agentes inmunosupresores

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración: dolor pectoral, dolor, edema periférico, pirexia

Investigaciones: glóbulos blancos presentes en la orina

Se han reportado elevaciones en los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina.

Interacciones:

Atozet®

No se observó interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando ezetimiba se administró concomitantemente con atorvastatina.

Interacciones CYP3A4:

En estudios preclínicos se demostró que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimiba y medicamentos metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4, o por la N acetiltransferasa. Atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del citocromo P450 3A4 puede generar incrementos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el citocromo P450 3A4.

Los inhibidores del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía al reducir la eliminación del componente atorvastatina de Atozet®:

Claritromicina: El Area Bajo la Curva (ABC) de atorvastatina fue significativamente mayor con la administración concomitante de atorvastatina 80 mg con claritromicina (500 mg dos veces al día) en comparación con la de atorvastatina sola. Por tanto, en pacientes que toman claritromicina se debe tener precaución cuando la dosis de Atozet® es mayor de 10/20 mg

Combinación de Inhibidores de la Proteasa: El ABC de atorvastatina fue significativamente mayor con la administración concomitante de atorvastatina con varias combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH, así como con el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C telaprevir, en comparación con la de atorvastatina sola. Por lo

tanto, en pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH tipranavir más ritonavir, o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C telaprevir, se debe evitar el uso concomitante de Atozet®. En pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH lopinavir más ritonavir, se debe tener precaución cuando se prescriba Atozet®, y se debe usar la menor dosis necesaria. En pacientes que toman inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir o fosamprenavir más ritonavir, o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C boceprevir, la dosis de Atozet® no debe exceder de 10/20 mg y debe usarse con precaución. En pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH nelfinavir, la dosis de Atozet® no debe exceder de 10/40 mg y se recomienda un estrecho monitoreo clínico.

Itraconazol: El ABC de atorvastatina fue significativamente mayor con la administración concomitante de atorvastatina 40 mg e itraconazol 200 mg. Por lo tanto, en pacientes que toman itraconazol se debe tener precaución cuando la dosis de Atozet® excede de 10/20 mg.

Jugo de Toronja: El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con el consumo excesivo (> 1,2 litros por día).

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes de trasplante renal con depuración de creatinina > 50 mL/min bajo una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba produjo un aumento de 3,4 veces (rango de 2,3 a 7,9 veces) en el ABC media de ezetimiba total en comparación con una población control sana de otro estudio (n = 17). En otro estudio, un paciente de trasplante renal con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 13,2 mL/min/1,73 m²) que estaba recibiendo múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, documentó una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total en comparación con controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos períodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba por 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina el Día 7 produjo un incremento promedio de 15% en el ABC de ciclosporina (rango: 10% de disminución a 51 % de aumento) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola.

Atorvastatina y sus metabolitos son sustratos del transportador OATP1B1. Los inhibidores de OATP1B1 (p.e., ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de atorvastatina. El ABC de atorvastatina fue significativamente mayor con la administración concomitante de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5,2 mg/kg/día en comparación con la de atorvastatina sola. Se debe evitar la administración concurrente de Atozet® con ciclosporina.

Otras interacciones:

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba pero no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad de ezetimiba. Esta disminución de la tasa de absorción no se considera clínicamente significativa. La administración concomitante de atorvastatina con una suspensión oral de antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio disminuyó las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos en aproximadamente 35%; sin embargo, la reducción de LDL-C no se modificó.

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó el ABC media de ezetimiba total (ezetimiba + glucurónido de ezetimiba) aproximadamente en 55%. La reducción incremental de LDL-C debido a la adición de ezetimiba a colestiramina puede verse disminuida por esta interacción.

Fibratos:

Gemfibrozilo: Debido a un aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis cuando los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se administran concomitantemente con gemfibrozilo, se debe evitar la administración concomitante de Atozet® con gemfibrozilo. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo aumentó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1,7 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. No se dispone de datos clínicos.

Fenofibrato: Dado que se sabe que el riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa se incrementa con la administración concomitante de fenofibrato, Atozet® debe administrarse con precaución cuando se utiliza concomitantemente con fenofibrato.

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato incrementó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1,5 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo.

Otros fibratos: La seguridad y la eficacia de ezetimiba administrada con otros fibratos no han sido establecidas. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, produciendo colelitiasis. En un estudio preclínico en perros, ezetimiba aumentó el colesterol en la bilis de la vesícula biliar. Aunque se desconoce la relevancia de este hallazgo preclínico para los humanos, no se recomienda la administración concurrente de Atozet® con otros fibratos hasta que se estudie el uso en pacientes.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede incrementarse por la administración concomitante de ácido fusídico.

Anticoagulantes: La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de doce varones adultos sanos. Hay reportes de postcomercialización de INR elevada en pacientes con ezetimiba añadida a warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban recibiendo otros medicamentos. Atorvastatina no tuvo

efecto clínicamente significativo en el tiempo de protrombina cuando se administró a pacientes que reciben tratamiento crónico con warfarina. El efecto de Atozet® sobre el tiempo de protrombina no se ha estudiado.

Inductores del citocromo P450 3A4: La administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (p.e., efavirenz, rifampicina) puede producir reducciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de la rifampicina, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, porque la administración retrasada de atorvastatina después de la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Antipirina: Debido a que atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con drogas metabolizadas a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina disminuyeron aproximadamente en 25% cuando se administraron conjuntamente colestipol y atorvastatina. Sin embargo, la reducción de LDL-C fue mayor cuando atorvastatina y colestipol se administraron conjuntamente que cuando cualquier droga se administró sola.

Digoxina: Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de atorvastatina y digoxina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado estacionario se incrementaron en aproximadamente 20%. Los pacientes que toman digoxina deben ser monitoreados adecuadamente.

Anticonceptivos orales: La administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral aumentó los valores de ABC de noretindrona y etinilestradiol en aproximadamente 30% y 20%. Estos incrementos se deben tener en cuenta cuando se elija un anticonceptivo oral para una mujer que toma atorvastatina.

Amlodipina: En un estudio de interacción medicamentosa en sujetos sanos, la administración concurrente de atorvastatina 80 mg y amlodipina 10 mg produjo un aumento de 18% en la exposición a atorvastatina, que no fue clínicamente significativa.

Niacina: El riesgo de efectos sobre el músculo esquelético puede ser aumentado cuando Atozet® se utiliza en combinación con niacina; se debe considerar una reducción en la dosis de Atozet® en este contexto.

Colchicina: Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con atorvastatina administrada concurrentemente con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescriba Atozet® con colchicina.

Dosificación y Grupo Etario:

El paciente debe estar bajo una dieta hipolipemiente adecuada y debe continuar en esta dieta durante el tratamiento con Atozet®. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el nivel basal de LDL-C, la meta recomendada de la terapia y la respuesta del paciente. Atozet® se puede administrar como una sola dosis en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

No hay datos suficientes para el uso seguro y eficaz de Atozet® en pacientes pediátricos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 032015
- Información para prescribir versión 032015

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:

Ezetimiba 10 mg, Atorvastatina 10 mg

Ezetimiba 10 mg, Atorvastatina 20 mg

Ezetimiba 10 mg, Atorvastatina 40 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Alternativo en aquellos pacientes con dislipidemias no controladas apropiadamente con atorvastatina o ezetimiba administradas solas, adicinada a dieta y ejercicio

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas. Embarazo y Lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Se recomienda realizar pruebas de enzimas Hepáticas antes de iniciar el tratamiento y cuando sea clínicamente indicado. No se recomienda la administración concomitante con fibratos ni con ácido fusídico. Se debe monitorear la función endocrina así como su empleo con anticoagulantes y en pacientes con ACV o AIT reciente. Se han reportado casos de miopatía y rabdomiólisis.

Reacciones adversas:

Experiencia de Ensayos Clínicos:

Adultos

Atozet®

La seguridad de Atozet® (o la administración concurrente de ezetimiba y atorvastatina equivalente a Atozet®) se ha evaluado en más de 2.400 pacientes en 7 ensayos clínicos. Atozet® fue generalmente bien tolerado.

Las siguientes experiencias adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o infrecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) relacionadas con el medicamento se reportaron en pacientes que tomaban Atozet®:

Infecciones e infestaciones:

Infrecuentes: influenza

Desórdenes psiquiátricos:

Infrecuentes: depresión; insomnio; desorden del sueño

Desórdenes del sistema nervioso:

Infrecuentes: mareos; disgeusia; cefalea; parestesia

Desórdenes cardíacos:

Infrecuentes: bradicardia sinusal

Desórdenes vasculares:

Infrecuentes: golpes de calor

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales:

Infrecuentes: disnea

Desórdenes gastrointestinales:

Frecuentes: diarrea

Infrecuentes: malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, deposiciones frecuentes, gastritis, náuseas, malestar estomacal.

Desórdenes de piel y del tejido subcutáneo:

Infrecuentes: acné, urticaria

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: mialgia

Infrecuentes: astenia, fatiga, malestar general, edema.

Ninguno de los pacientes tratados con Atozet® tuvo niveles de CK $\geq 10 \times$ LSN.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han reportado en el uso postcomercialización con Atozet® o en estudios clínicos o uso postcomercialización con ezetimiba o atorvastatina:

Respiratorios, torácicos y mediastinales: tos, dolor faringolaríngeo, epistaxis

Desórdenes gastrointestinales: pancreatitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos, vómitos

Desórdenes hepatobiliares: hepatitis, colelitiasis, colecistitis, colestasis

Desórdenes de piel y del tejido subcutáneo: alopecia, prurito, erupción cutánea, eritema multiforme

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: miopatía/rabdomiólisis, dolor de cuello, inflamación de las articulaciones

Se han reportado casos muy raros de miopatía necrotizante mediada inmunológicamente (MNMI), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. La MNMI se caracteriza por debilidad muscular proximal y elevada creatina quinasa sérica, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas; biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejoría con agentes inmunosupresores

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración: dolor pectoral, dolor, edema periférico, pirexia

Investigaciones: glóbulos blancos presentes en la orina

Se han reportado elevaciones en los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina.

Interacciones:

Atozet®

No se observó interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando ezetimiba se administró concomitantemente con atorvastatina.

Interacciones CYP3A4:

En estudios preclínicos se demostró que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimiba y medicamentos metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4, o por la N acetiltransferasa. Atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del citocromo P450 3A4 puede generar incrementos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el citocromo P450 3A4.

Los inhibidores del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía al reducir la eliminación del componente atorvastatina de Atozet®:

Claritromicina: El Área Bajo la Curva (ABC) de atorvastatina fue significativamente mayor con la administración concomitante de atorvastatina 80 mg con claritromicina (500 mg dos veces al día) en comparación con la de atorvastatina

sola. Por tanto, en pacientes que toman claritromicina se debe tener precaución cuando la dosis de Atozet® es mayor de 10/20 mg

Combinación de Inhibidores de la Proteasa: El ABC de atorvastatina fue significativamente mayor con la administración concomitante de atorvastatina con varias combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH, así como con el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C telaprevir, en comparación con la de atorvastatina sola. Por lo tanto, en pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH tipranavir más ritonavir, o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C telaprevir, se debe evitar el uso concomitante de Atozet®. En pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH lopinavir más ritonavir, se debe tener precaución cuando se prescriba Atozet®, y se debe usar la menor dosis necesaria. En pacientes que toman inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir o fosamprenavir más ritonavir, o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C boceprevir, la dosis de Atozet® no debe exceder de 10/20 mg y debe usarse con precaución. En pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH nelfinavir, la dosis de Atozet® no debe exceder de 10/40 mg y se recomienda un estrecho monitoreo clínico.

Itraconazol: El ABC de atorvastatina fue significativamente mayor con la administración concomitante de atorvastatina 40 mg e itraconazol 200 mg. Por lo tanto, en pacientes que toman itraconazol se debe tener precaución cuando la dosis de Atozet® excede de 10/20 mg.

Jugo de Toronja: El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con el consumo excesivo (> 1,2 litros por día).

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes de trasplante renal con depuración de creatinina > 50 mL/min bajo una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba produjo un aumento de 3,4 veces (rango de 2,3 a 7,9 veces) en el ABC media de ezetimiba total en comparación con una población control sana de otro estudio (n = 17). En otro estudio, un paciente de trasplante renal con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 13,2 mL/min/1,73 m²) que estaba recibiendo múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, documentó una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total en comparación con controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos períodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba por 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina el Día 7 produjo un incremento promedio de 15% en el ABC de ciclosporina (rango: 10% de disminución a 51 % de aumento) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola.

desconoce la relevancia de este hallazgo preclínico para los humanos, no se recomienda la administración concurrente de Atozet® con otros fibratos hasta que se estudie el uso en pacientes.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede incrementarse por la administración concomitante de ácido fusídico.

Anticoagulantes: La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de doce varones adultos sanos. Hay reportes de postcomercialización de INR elevada en pacientes con ezetimiba añadida a warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban recibiendo otros medicamentos. Atorvastatina no tuvo efecto clínicamente significativo en el tiempo de protrombina cuando se administró a pacientes que reciben tratamiento crónico con warfarina. El efecto de Atozet® sobre el tiempo de protrombina no se ha estudiado.

Inductores del citocromo P450 3A4: La administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (p.e., efavirenz, rifampicina) puede producir reducciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de la rifampicina, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, porque la administración retrasada de atorvastatina después de la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Antipirina: Debido a que atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con drogas metabolizadas a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina disminuyeron aproximadamente en 25% cuando se administraron conjuntamente colestipol y atorvastatina. Sin embargo, la reducción de LDL-C fue mayor cuando atorvastatina y colestipol se administraron conjuntamente que cuando cualquier droga se administró sola.

Digoxina: Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de atorvastatina y digoxina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado estacionario se incrementaron en aproximadamente 20%. Los pacientes que toman digoxina deben ser monitoreados adecuadamente.

Anticonceptivos orales: La administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral aumentó los valores de ABC de noretindrona y etinilestradiol

en aproximadamente 30% y 20%. Estos incrementos se deben tener en cuenta cuando se elija un anticonceptivo oral para una mujer que toma atorvastatina.

Amlodipina: En un estudio de interacción medicamentosa en sujetos sanos, la administración concurrente de atorvastatina 80 mg y amlodipina 10 mg produjo un aumento de 18% en la exposición a atorvastatina, que no fue clínicamente significativa.

Niacina: El riesgo de efectos sobre el músculo esquelético puede ser aumentado cuando Atozet® se utiliza en combinación con niacina; se debe considerar una reducción en la dosis de Atozet® en este contexto.

Colchicina: Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con atorvastatina administrada concurrentemente con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescriba Atozet® con colchicina.

Dosificación y Grupo Etario:

El paciente debe estar bajo una dieta hipolipemiante adecuada y debe continuar en esta dieta durante el tratamiento con Atozet®. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el nivel basal de LDL-C, la meta recomendada de la terapia y la respuesta del paciente. Atozet® se puede administrar como una sola dosis en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

No hay datos suficientes para el uso seguro y eficaz de Atozet® en pacientes pediátricos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.4.0.N50

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y 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.

3.1.2.4. SUCCINATO DE SOLIFENACINA

Expediente : 20086901

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

Composición:

Cada tableta de la presentación contiene:

Succinato de Solifenacina 5 mg
Succinato de Solifenacina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

libre de medicación de mínimo una semana, con el fin de lograr el lavado completo del anterior medicamento y evitar las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.

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

Reacciones adversas:

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

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

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

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

Interacciones:

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

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

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación del producto hasta tanto no se defina la protección para el principio activo solifenacina succinato, el cual se 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	Dolor 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, náuseas, 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 Pirfenidona. Descontinúe la Pirfenidona si es.

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

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

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

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. REMICADE® POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19905280
Radicado : 2015124856
Fecha : 22/09/2015
Interesado : Janssen Cilag S.A
Fabricante : Cilag A.G

Composición: Cada frasco vial contiene 100 mg de infliximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Enfermedad de Crohn: Control de los síntomas y signos de la enfermedad de Crohn de moderada a severa, en pacientes adultos que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales y a la enfermedad de Crohn fistulizante.

Remicade® está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa severa, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, quienes no han respondido a terapia convencional incluyendo un corticoide , un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones para tales terapias.

Remicade® ha sido estudiado solamente en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

Colitis Ulcerativa: Remicade® está indicando en el tratamiento de la colitis ulcerativa activa, incluyendo la inducción y mantenimiento de la cicatrización de la remisión clínica, inducción y mantenimiento de la cicatrización de la mucosa y la reducción o retiro de los corticosteroides, en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Remicade® está indicando para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa, en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad, quienes han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticoides y 6-mercaptopurina o Azatioprina, o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoidea. Espondilitis anquilosante. Artritis psoriásica. Psoriasis moderada a severa como medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa.

Contraindicaciones: Remicade® no debe administrarse a pacientes con sensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto o a proteínas murínicas. Remicade® está contraindicado en pacientes con sepsis. Pacientes menores de 6 años.

Embarazo y lactancia.
Se ha observado reactivación de hepatitis B.

Precauciones y Advertencias:

Uso de especialista. Existe una relación de riesgo entre el uso de estos medicamentos en psoriasis y el desarrollo de leucemia (mieloide aguda, linfocítica crónica y mieloide crónica).

Reacciones adversas: En los estudios clínicos con Remicade®, las reacciones adversas atribuidas al tratamiento fueron observadas aproximadamente en el 40% de los pacientes que recibieron placebo y en el 60% de los pacientes que recibieron Infliximab.

Interacciones:

Interacciones con otros productos farmacéuticos

No se han diseñado estudios clínicos con interacciones específicas con Remicade®. Se ha visto que la formación de anticuerpos a Infliximab ha sido reducida cuando Remicade® es administrado en forma concomitante con metotrexato y otros inmunomoduladores en pacientes con artritis reumatoidea y enfermedad de Crohn. No hay

otra información disponible con relación a posibles efectos de otros fármacos inmunosupresores o sus efectos en la farmacocinética de Infliximab.

Uso concomitante de Remicade® con otras Terapias Biológicas

La combinación de Remicade® con otras terapias biológicas usadas para tratar las mismas condiciones que Remicade®, incluidos anakinra y abatacept, no es recomendada.

Vacunas Vivas / Agentes Infecciosos Terapéuticos

Se recomienda que no se administren vacunas vivas concurrentemente con Remicade®.

También se recomienda que no se administre vacunas vivas concurrentemente a lactantes nacidos después de la exposición *in útero* a Infliximab por lo menos 6 meses después del nacimiento.

Se recomienda que agentes infecciosos terapéuticos no sean administrados concurrentemente con Remicade®.

Dosificación y Grupo Etario:

Artritis Reumatoide:

Pacientes que no han sido tratados previamente con Remicade®: inicialmente 3 mg/Kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un periodo de 2 horas, seguido de dosis adicionales de 3mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas.

Espondilitis Anquilosante:

Una dosis inicial de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un periodo de 2 horas, seguidas de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 6 semanas.

Artritis Psoriásica:

Una dosis inicial de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un periodo de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas.

Psoriasis:

Una dosis inicial de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un periodo de 2 horas, seguido de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas.

Enfermedad de Crohn moderada a severa:

Una dosis de 5mg/kg, administrada como infusión intravenosa, durante un periodo de 2 horas, seguidas de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. En algunos pacientes que presentan una respuesta inadecuada durante la terapia de mantenimiento, se debe considerar ajustar la dosis hasta 10 mg/kg de peso.

Los pacientes pediátricos con Enfermedad de Crohn que han tenido su ajuste de dosis a más de 5mg/kg cada 8 semanas, pueden estar en mayor riesgo de presentar reacciones adversas. Debe considerarse cuidadosamente la terapia continua con dosis ajustada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio adicional después del ajuste de la dosis.

Enfermedad de Crohn con Fístulas:

En el tratamiento de fístula(s) en Enfermedad de Crohn, 5 mg/kg de peso por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas, seguido de dosis adicionales de 5 mg/kg administradas a las 2 y 6 semanas posteriores a la primera infusión. Si el paciente no responde después de tres dosis, no se recomienda tratamientos adicionales con Infliximab.

Colitis ulcerativa en adultos o pediátrica: Una dosis de 5 mg/kg, administrada como infusión intravenosa, durante un periodo de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. En algunos pacientes se debe considerar ajustar la dosis hasta 10 mg/kg de peso para sostener la respuesta y remisión clínica.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto versión junio 11 de 2015
- Información para prescribir versión junio 11 de 2015

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

Composición: Cada frasco vial contiene 100 mg de infliximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Reacciones adversas: En los estudios clínicos con Remicade®, las reacciones adversas atribuidas al tratamiento fueron observadas aproximadamente en el 40% de los pacientes que recibieron placebo y en el 60% de los pacientes que recibieron Infliximab.

Interacciones:

Interacciones con otros productos farmacéuticos

No se han diseñado estudios clínicos con interacciones específicas con Remicade®.

Se ha visto que la formación de anticuerpos a Infliximab ha sido reducida cuando Remicade® es administrado en forma concomitante con metotrexato y otros inmunomoduladores en pacientes con artritis reumatoidea y enfermedad de Crohn. No hay otra información disponible con relación a posibles efectos de otros fármacos inmunosupresores o sus efectos en la farmacocinética de Infliximab.

Uso concomitante de Remicade® con otras Terapias Biológicas

La combinación de Remicade® con otras terapias biológicas usadas para tratar las mismas condiciones que Remicade®, incluidos anakinra y abatacept, no es recomendada.

Vacunas Vivas / Agentes Infecciosos Terapéuticos

Se recomienda que no se administren vacunas vivas concurrentemente con Remicade®. También se recomienda que no se administre vacunas vivas concurrentemente a lactantes nacidos después de la exposición *in útero* a Infliximab por lo menos 6 meses después del nacimiento.

Se recomienda que agentes infecciosos terapéuticos no sean administrados concurrentemente con Remicade®.

Dosificación y Grupo Etario:

Artritis Reumatoide:

Pacientes que no han sido tratados previamente con Remicade®: inicialmente 3 mg/Kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un periodo de 2 horas, seguido de dosis adicionales de 3mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas.

Espondilitis Anquilosante:

Una dosis inicial de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un periodo de 2 horas, seguidas de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 6 semanas.

Artritis Psoriásica:

Una dosis inicial de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un periodo de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas.

Psoriasis:

Una dosis inicial de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un período de 2 horas, seguido de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas.

Enfermedad de Crohn moderada a severa:

Una dosis de 5mg/kg, administrada como infusión intravenosa, durante un periodo de 2 horas, seguidas de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. En algunos pacientes que presentan una respuesta inadecuada durante la terapia de mantenimiento, se debe considerar ajustar la dosis hasta 10 mg/kg de peso.

Los pacientes pediátricos con Enfermedad de Crohn que han tenido su ajuste de dosis a más de 5mg/kg cada 8 semanas, pueden estar en mayor riesgo de presentar reacciones adversas. Debe considerarse cuidadosamente la terapia continua con dosis ajustada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio adicional después del ajuste de la dosis.

Enfermedad de Crohn con Fístulas:

En el tratamiento de fístula(s) en Enfermedad de Crohn, 5 mg/kg de peso por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas, seguido de dosis adicionales de 5 mg/kg administradas a las 2 y 6 semanas posteriores a la primera infusión. Si el paciente no responde después de tres dosis, no se recomienda tratamientos adicionales con Infliximab.

Colitis ulcerativa en adultos o pediátrica: Una dosis de 5 mg/kg, administrada como infusión intravenosa, durante un periodo de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. En algunos pacientes se debe considerar ajustar la dosis hasta 10 mg/kg de peso para sostener la respuesta y remisión clínica.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión junio 11 de 2015 y la Información para prescribir versión junio 11 de 2015, para el producto de la referencia.

3.1.3.2. LUIVAC® TABLETAS

Expediente : 95003
Radicado : 2015126026
Fecha : 24/09/2015
Interesado : Sygma Laboratories S.A.S
Fabricante : Daiichi Sankyo Europe GmbH

Composición:

3 mg de Lisado bacteriano que contiene al menos 1×10^9 gérmenes de cada una de las siguientes cepas:

Staphylococcus aureus
Streptococcus mitis
Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae
Branhamella catarrhalis
Haemophilus influenzae
0,00001mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Infecciones recidivantes de las vías respiratorias como bronquitis, rinitis, sinusitis, otitis, faringitis, laringitis y sus formas mixtas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes, gastroenteritis aguda, pacientes con enfermedad autoinmune, embarazo.

Precauciones y Advertencias: Precauciones sobre el uso y advertencias. Si una infección del tracto respiratorio ocurre a pesar del tratamiento con luivac; esto no significa que luivac no eficaces para usted. El desarrollo de un aumento de la resistencia lleva algún tiempo. Por lo tanto, usted debe continuar tomando los comprimidos según las instrucciones. Usted debe preguntar a su médico si debe tomar medicamentos adicionales. Su médico debe recetar antibióticos, si va a tomar luviac simultáneamente. En todo caso, luivac no puede reemplazar un tratamiento con antibióticos

Reacciones adversas: Luivac es generalmente bien tolerado en ocasiones molestias gastrointestinales leves en su mayoría se han observado en las reacciones de los pacientes de piel muy sensibles (erupción) han ocurrido en casos raros. Si experimenta reacciones adversas a los medicamentos especialmente esos que no han sido mencionados en el inserto, informe a su médico o su farmacéutico.

Interacciones: Hasta la fecha no se ha observado la intolerancia entre luivac y otras drogas. Sin embargo si usted es tratado simultáneamente con medicamentos que suprimen fármacos inmunes o inmunosupresores de defensa, es posible que se observe una disminución del efecto de luivac.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños deben tomar 1 comprimido una vez al día por la mañana

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
- Inserto

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar 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.

3.1.3.3. GAMMARAAS 5%

Expediente : 19963035
Radicado : 2015125804
Fecha : 24/09/2015
Interesado : Laboratorios Delta S.A.
Fabricante : Shanghai Raas Blood Products, LTD.

Composición: Cada vial de 100 mL contiene 5 g de inmunoglobulina humana virus inactivada

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo: inmunodeficiencia primaria humoral
inmunodeficiencia secundaria trasplante alogénico de médula ósea - inmunomodulación
púrpura trombocitopénica idiopática síndrome de guillan barré enfermedad de kawasaki

Contraindicaciones: personas que tienen una respuesta sistémica anafiláctica o severa a la inmunoglobulina o tienen antecedentes de otras reacciones alérgicas severas. Personas con deficiencia selectiva de igg que tienen anticuerpos anti IGG

Precauciones y Advertencias:

- * Debe administrarse solo por vía Intravenosa
- * Si se requiere dilución, debe diluirse con inyección de Dextrosa al 5% , sin embargo se debe tener cuidado en pacientes diabéticos.
- * El producto no debe utilizarse si la dilución parece turbia o contiene algún sedimento o material extraño, o hay alguna grieta en la botella o el producto ya esta vencido.
- * El frasco aspirado debe usarse para una sola infusión y no debe usarse para otra infusión o para otros pacientes.
- * Se debe tener precaución con el desorden severo álcali metabólico.
- * Se debe tener precaución en mujeres embarazadas o las mujeres o que probablemente van a quedar embarazadas. Si se requiere la administración el curso de la administración debe ser estrictamente monitoreado por un medico.

Reacciones adversas:

En general la incidencia de reacciones adversas es rara. Los síntomas reportados incluyen dolor de cabeza, palpitación y náuseas. Estas reacciones a menudo se relacionan con la tasa de infusión y las diferencias individuales. Las reacciones a menudo son leves y ocurren una hora después de la infusión, de modo que se recomienda se monitoreen periódicamente las condiciones generales y signos vitales del paciente durante el curso de la infusión; la infusión debe reducirse o suspenderse si es necesario. Los pacientes por lo general pueden recuperarse por sí mismos sin tratamientos específicos. Pocos pacientes pueden tener las reacciones adversas indicadas después de la infusión y por lo general también pueden recuperarse por sí mismos en 24 horas.

Interacciones:

Se debe administrar por vía intravenosa separada, no debe administrarse con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de Gamaraas debe ser prescrita por el medico. La dosis recomendada es:

- Inmunodeficiencia primaria: primera dosis 400mg/Kg (peso corporal) , dosis de mantenimiento : 200 – 400 mg/Kg (peso corporal, el intervalo de tiempo de la administración depende de la condición del paciente y el nivel de IgG sérico, se recomienda una vez al mes)
 - Púrpura trombocitopenia idiopática (ITP): 400mg /Kg (peso corporal) como una sola infusión, el intervalo de tiempo de la administración depende de la condición del paciente y el recuento plaquetario, se recomienda una vez por semana.
 - Infecciones Severas: 200 – 400 mg / Kg (peso corporal) / día por 2 a 3 días
- Síndrome de Kawasaki: en 10 días del curso del síndrome de Kawasaki, 2.0 g/Kg (peso corporal) que se pueden administrar como una sola infusión.

Vía de Administración: IV - 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 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.

3.1.3.4. ZARZIO 30 MU/0.5 mL

Expediente : 20018126
 Radicado : 2015127224
 Fecha : 25/09/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.
 Fabricante : IDT Biologika GMBH

Composición: Cada jeringa prellenada por 0.5 mL contiene filgrastim recombinante 30 MIU equivalente a 0.30 mg de filgrastim recombinante /0.5 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas (con excepción de la leucemia mieloide crónica y de los síndromes mielodisplásicos) y reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloblástico seguido de trasplante de médula ósea que se considere que presentan un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada. La eficacia y la seguridad del filgrastim son similares en los adultos y en los niños tratados con quimioterapia citotóxica. Movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC) en niños adultos con neutropenia congénita grave, clínica o idiopática con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a $0.5 \times 10^9 / l$ y una historia de infecciones graves o recurrentes. La administración a largo plazo de filgrastim está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. Tratamiento de la neutropenia persistente ($RAN < 1.0 \times 10^9 / l$) en pacientes con infección avanzada por VIH para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones de tratamiento no sean adecuadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Neoplasias mieloides. Daño hepático, renal. Embarazo y lactancia. Usar bajo estricta vigilancia médica. Realizar recuentos sanguíneos totales periódicamente.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias: precauciones especiales: filgrastim no se debe utilizar para aumentar las dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas de tratamiento establecidas. Filgrastim no se debe administrar a pacientes con neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann) con citogenética anómala. Quimioterapia citotóxica establecida. Crecimiento de células malignas. Leucocitosis. Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia. Movilización de pbpc. Exposición previa a agentes citotóxicos. Valoración del rendimiento de células progenitoras. Donantes sanos antes del trasplante alogénico de PBPC. Receptores de pbpc alogénicas movilizadas con filgrastim. Neutropenia crónica grave (NCG). Hemograma. Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico. Infección por VIH: hemograma. Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En ensayos clínicos en pacientes con cáncer, el efecto no deseado más frecuente fue dolor musculoesquelético de leve a moderado en el 10 % y grave en el 3 % de los pacientes.

También se han informado casos de enfermedad de injerto contra huésped (GvHD).

En la movilización de PBPC en donantes normales, el efecto no deseado más frecuente fue el dolor musculoesquelético.

Se observó leucocitosis en los donantes y también trombocitopenia tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis. También se informaron casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

En los pacientes con SCN, los efectos no deseados más frecuente atribuibles a filgrastim fueron dolor en los huesos, dolor musculoesquelético en general y esplenomegalia. Se han desarrollado síndromes mielodisplásicos (MDS) o leucemia en pacientes con neutropenia congénita tratados con filgrastim.

Los casos de síndrome de extravasación capilar, que pueden ser potencialmente mortal si se demora el tratamiento, han sido poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) en pacientes con cáncer que recibían quimioterapia y en donantes sanos que se habían sometido a una movilización de células progenitoras de sangre periférica de factores estimulantes de colonias de granulocitos;

En estudios clínicos en pacientes con VIH, los únicos efectos no deseados que se consideraron siempre relacionados con la administración de filgrastim fueron dolor musculoesquelético, dolor óseo y mialgia.

Resumen de reacciones adversas:

Los datos a continuación describen las reacciones adversas informadas en ensayos clínicos e informes espontáneos. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de mayor a menor gravedad. Los datos se presentan por separado para los pacientes con cáncer, movilización de PBPC en donantes normales, pacientes SCN y pacientes con VIH para reflejar los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia y clase por órganos, aparatos y sistemas. Las agrupaciones de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Pacientes con cáncer:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Poco frecuente: Ruptura esplénica^a, esplenomegalia^a, e crisis de células falciformes^a

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuentes: Hipersensibilidad al fármaco^a

Poco frecuente: Enfermedad de injerto contra huésped^b

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Aumento de ácido úrico en sangre, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, disminución del apetito^a

Poco frecuente: Pseudogota^a

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea^a

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión

Poco frecuente: Venopatía oclusiva pulmonar^d, alteraciones del volumen de líquidos, síndrome de extravasación capilar^a

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Dolor orofaríngeo^a, tos^a, disnea

Frecuentes: Hemoptisis^e

Poco frecuente: Síndrome de dificultad respiratoria aguda^a, insuficiencia respiratoria^a, edema pulmonar^a, enfermedad pulmonar intersticial^a, infiltración pulmonar^a, hemorragia pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea^a, vómitos^a, estreñimiento^a, náuseas^a

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre,

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción^a, alopecia^a

Poco frecuente: Síndrome de Sweets, vasculitis cutánea^a

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético^c

Poco frecuente: Exacerbación de artritis reumatoide

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disuria
Poco frecuente: Anomalía urinaria

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Muy frecuentes: Astenia^a, fatiga^a, inflamación de mucosas^a
Frecuentes: Dolor en el pecho^a
Poco frecuente: Dolor^a

^a Véase a continuación

^b Se han informado casos de GvHD y fatalidades en pacientes tras el trasplante de médula ósea alogénico

^c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor en el pecho musculoesquelético, dolor de cuello

^d Se observaron casos poscomercialización en pacientes que se sometieron a un trasplante de médula ósea o movilización de PBPC.

^e Se observaron casos en el entorno de ensayos clínicos

Movilización de PBPC en donantes normales:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático
Muy frecuentes: Trombocitemia^a, leucocitosis^a
Frecuentes: Esplenomegalia^a
Poco frecuente: Ruptura esplénica^a, crisis de células falciformes^a

Trastornos del sistema inmunitario

Poco frecuente: Reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Aumento de lactato-deshidrogenasa en sangre
Poco frecuente: Hiperuricemia (aumento del ácido úrico en sangre)

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos vasculares

Poco frecuente: Síndrome de extravasación capilar^a

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea
Poco frecuente: Hemorragia pulmonar, hemoptisis, infiltración pulmonar, hipoxia

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de fosfatasa alcalina en sangre
 Poco frecuente: Aumento de la aspartato aminotransferasa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético^b
 Poco frecuente: Artritis reumatoide agravada

^a Véase a continuación

^b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor en el pecho musculoesquelético, dolor de cuello

Pacientes con SCN:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy frecuentes: Esplenomegalia^a, anemia
 Frecuentes: Ruptura esplénica^a, trombocitopenia^a
 Poco frecuente: Crisis de células falciformes^a

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hiperuricemia, hipoglucemia, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Epistaxis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Hepatomegalia, aumento de fosfatasa alcalina en sangre

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción
 Frecuentes: Vasculitis cutánea, alopecia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético^b, artralgia
 Frecuentes: Osteoporosis

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Hematuria

Poco frecuente: Proteinuria

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Frecuentes: Reacción en el sitio de inyección

^a Véase a continuación

^b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor en el pecho musculoesquelético, dolor de cuello

Pacientes con VIH:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Frecuentes: Esplenomegalia^a

Poco frecuente: Crisis de células falciformes^a

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético^b

^a Véase a continuación

^b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor en el pecho musculoesquelético, dolor de cuello

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Se han informado casos de GvHD y fallecimientos en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante de médula ósea alogénico.

Se han informado casos de síndrome de extravasación capilar poscomercialización con el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos. Estos han ocurrido en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, septicemia, que tomaban varios medicamentos de quimioterapia y aféresis en curso.

Pacientes con cáncer:

En ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo, filgrastim no aumentó la incidencia de los efectos no deseados asociados con quimioterapia citotóxica. En esos ensayos clínicos, se produjeron efectos no deseados con igual frecuencia en pacientes tratados con filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia tales como náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución del apetito), inflamación de las mucosas, dolor de cabeza, tos, erupción, dolor en el pecho, astenia, dolor faringolaríngeo (dolor orofaríngeo), estreñimiento y dolor.

En la fase poscomercialización, se han informado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en

pacientes medicados con filgrastim. Considerando los datos de ensayos clínicos, se estima que la frecuencia de este efecto es poco frecuente.

Se han informado casos de síndrome de Sweets (dermatosis febril aguda) durante el período poscomercialización. Considerando los datos de ensayos clínicos, se estima que la frecuencia de este efecto es poco frecuente.

En estudios clínicos y en la fase de poscomercialización se han informado efectos adversos pulmonares como enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar en algunos casos con un resultado de insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), que podría ser fatal.

Los casos de esplenomegalia y ruptura esplénica son poco frecuentes tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

Se han informado casos de reacciones de tipo hipersensibilidad como anafilaxis, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión durante el tratamiento inicial o posterior en estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización. En general, estos casos fueron más frecuentes tras la administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas han vuelto a aparecer con la reanudación del tratamiento, lo que sugiere que hay una relación causal. Debe interrumpirse permanentemente filgrastim en pacientes que presenten una reacción alérgica grave.

En la fase de poscomercialización se han informado de casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con fenotipo de células falciformes o anemia de células falciformes. Considerando los datos de ensayos clínicos, se estima que la frecuencia de este efecto es poco frecuente.

Se han informado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con filgrastim. Considerando los datos de ensayos clínicos, se estima que la frecuencia de este efecto es poco frecuente.

Movilización de PBPC en donantes normales:

Los casos de esplenomegalia son frecuentes pero generalmente asintomáticos y los casos de ruptura esplénica son poco frecuentes en donantes sanos (y pacientes) tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

Se han informado eventos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltrados pulmonares, disnea e hipoxia).

Se han observado síntomas de exacerbación de artritis con poca frecuencia.

Se observó leucocitosis ($WBC > 50 \times 10^9/L$) en el 41 % de los donantes y también trombocitopenia (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis en el 35 % de los donantes.

En pacientes con SCN:

Los efectos no deseados que se observaron fueron esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia.

Los efectos no deseados que posiblemente estuviese relacionados con la terapia con filgrastim y que ocurrieron típicamente en > 2 % de los pacientes con SCN fueron reacción en el sitio de la inyección, dolor de cabeza, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción.

Durante el uso a largo plazo, se han informado casos de vasculitis cutánea en el 2 % de los pacientes con SCN.

En pacientes con VIH:

Se ha informado que la esplenomegalia está relacionada con la terapia con filgrastim en < 3 % de los pacientes. En todos los casos fue leve o moderada en el examen físico y el curso clínico fue benigno; ningún paciente tuvo un diagnóstico de hiperesplenismo y ningún paciente tuvo que ser sometido a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es un hallazgo frecuente en los pacientes con infección por VIH y está presente en diferentes grados en la mayoría de los pacientes con SIDA, la relación con el tratamiento con filgrastim no está clara.

Población pediátrica:

Los datos de los estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia de filgrastim son similares en los adultos y en los niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que no hay diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de filgrastim. El único evento adverso informado de manera uniforme fue el dolor musculoesquelético, algo que no fue diferente de la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar en mayor profundidad el uso de filgrastim en sujetos pediátricos.

Otras poblaciones especiales:

Uso geriátrico:

No se observó ninguna diferencia en la seguridad o la eficacia entre sujetos de más de 65 años de edad en comparación con los adultos más jóvenes (> 18 años de edad) que recibían quimioterapia citotóxica y no se ha identificado en la experiencia clínica diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los

pacientes adultos más jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en sujetos geriátricos para otras indicaciones aprobadas de filgrastim.

Pacientes pediátricos con SCN:

Se han informado casos de disminución de la densidad ósea y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que siguieron un tratamiento crónico con filgrastim. Según los datos de ensayos clínicos, se estima que la frecuencia es "muy frecuente".

Interacciones:

No se ha establecido definitivamente ni la seguridad ni la eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. En vista de la sensibilidad de dividir rápidamente células mieloides en la quimioterapia citotóxica mielosupresora, no se recomienda el uso de filgrastim en el periodo que va desde las 24 horas anteriores hasta las 24 horas posteriores a la quimioterapia. La evidencia preliminar de un número limitado de pacientes tratados de forma concomitante con filgrastim y 5-fluorouracilo indica que la gravedad de la neutropenia puede verse exacerbada.

Las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos y citocinas aún no se han investigado en ensayos clínicos.

Dado que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que el litio potencie el efecto de filgrastim. Si bien esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia alguna de que este tipo de interacción sea perjudicial.

Dosificación y Grupo Etario:

Zarzio se administra habitualmente como una inyección diaria en el tejido situado justo debajo de la piel (es lo que se llama una inyección subcutánea). También se puede administrar como una inyección diaria lenta en la vena (lo que se conoce como infusión intravenosa). La dosis habitual varía en función de su enfermedad y peso. Su médico le indicará la cantidad de Zarzio que debe usar.

Pacientes a los que se realiza un trasplante de médula ósea después de la quimioterapia:

Generalmente recibirá la primera dosis de Zarzio al menos 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después de la realización del trasplante de médula ósea.

Deberá usar Zarzio hasta que su recuento de glóbulos blancos sea normal. Se le harán análisis de sangre periódicos para controlar el número de glóbulos blancos de su cuerpo. Su médico le indicará durante cuánto tiempo necesitará utilizar Zarzio.

Uso en niños y adolescentes:

Zarzio se utiliza para tratar a niños que reciben quimioterapia o que tienen un recuento de glóbulos blancos muy bajo (neutropenia). La dosis para niños que reciben quimioterapia es igual que para adultos.

Vía de Administración: Venta con fórmula médica

Condición de Venta: Intravenosa, subcutanea

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 version marzo 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:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas (con excepción de la leucemia mieloide crónica y de los síndromes mielodisplásicos) y reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloblástico seguido de trasplante de médula ósea que se considere que presentan un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada. La eficacia y la seguridad del filgrastim son similares en los adultos y en los niños tratados con quimioterapia citotóxica. Movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC) en niños adultos con neutropenia congénita grave, clínica o idiopática con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a $0.5 \times 10^9 / l$ y una historia de infecciones graves o recurrentes. La administración a largo plazo de filgrastim está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. Tratamiento de la neutropenia persistente ($RAN < 1.0 \times 10^9 / l$) en pacientes con infección avanzada por VIH para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones de tratamiento no sean adecuadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Neoplasias mieloides. Daño hepático, renal. Embarazo y lactancia. Usar bajo estricta vigilancia medica. Realizar recuentos sanguíneos totales periódicamente.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias: precauciones especiales: filgrastim no se debe utilizar para aumentar las dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas de tratamiento establecidas. Filgrastim no se debe administrar a pacientes con neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann) con citogenética anómala. Quimioterapia citotóxica establecida. Crecimiento de células malignas. Leucocitosis. Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia. Movilización de pbpc. Exposición previa a agentes citotóxicos. Valoración del rendimiento de células progenitoras. Donantes sanos antes del trasplante alogénico de PBPC. Receptores de pbpc alogénicas movilizadas con filgrastim. Neutropenia crónica grave (NCG). Hemograma. Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico. Infección por VIH: hemograma. Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En ensayos clínicos en pacientes con cáncer, el efecto no deseado más frecuente fue dolor musculoesquelético de leve a moderado en el 10 % y grave en el 3 % de los pacientes.

También se han informado casos de enfermedad de injerto contra huésped (GvHD).

En la movilización de PBPC en donantes normales, el efecto no deseado más frecuente fue el dolor musculoesquelético.

Se observó leucocitosis en los donantes y también trombocitopenia tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis. También se informaron casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

En los pacientes con SCN, los efectos no deseados más frecuente atribuibles a filgrastim fueron dolor en los huesos, dolor musculoesquelético en general

y esplenomegalia. Se han desarrollado síndromes mielodisplásicos (MDS) o leucemia en pacientes con neutropenia congénita tratados con filgrastim.

Los casos de síndrome de extravasación capilar, que pueden ser potencialmente mortal si se demora el tratamiento, han sido poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) en pacientes con cáncer que recibían quimioterapia y en donantes sanos que se habían sometido a una movilización de células progenitoras de sangre periférica de factores estimulantes de colonias de granulocitos;

En estudios clínicos en pacientes con VIH, los únicos efectos no deseados que se consideraron siempre relacionados con la administración de filgrastim fueron dolor musculoesquelético, dolor óseo y mialgia.

Resumen de reacciones adversas:

Los datos a continuación describen las reacciones adversas informadas en ensayos clínicos e informes espontáneos. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de mayor a menor gravedad. Los datos se presentan por separado para los pacientes con cáncer, movilización de PBPC en donantes normales, pacientes SCN y pacientes con VIH para reflejar los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia y clase por órganos, aparatos y sistemas. Las agrupaciones de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Pacientes con cáncer:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Poco frecuente: Ruptura esplénica^a, esplenomegalia^{a, e} crisis de células falciformes^a

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuentes: Hipersensibilidad al fármaco^a

Poco frecuente: Enfermedad de injerto contra huésped^b

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Aumento de ácido úrico en sangre, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, disminución del apetito^a

Poco frecuente: Pseudogota^a

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea^a

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión

Poco frecuente: Venopatía oclusiva pulmonar^d, alteraciones del volumen de líquidos, síndrome de extravasación capilar^a

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Dolor orofaríngeo^a, tos^a, disnea

Frecuentes: Hemoptisis^e

Poco frecuente: Síndrome de dificultad respiratoria aguda^a, insuficiencia respiratoria^a, edema pulmonar^a, enfermedad pulmonar intersticial^a, infiltración pulmonar^a, hemorragia pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea^a, vómitos^a, estreñimiento^a, náuseas^a

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre,

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción^a, alopecia^a

Poco frecuente: Síndrome de Sweets, vasculitis cutánea^a

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético^c

Poco frecuente: Exacerbación de artritis reumatoide

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disuria

Poco frecuente: Anomalía urinaria

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Muy frecuentes: Astenia^a, fatiga^a, inflamación de mucosas^a

Frecuentes: Dolor en el pecho^a

Poco frecuente: Dolor^a

^a Véase a continuación

^b Se han informado casos de GvHD y fatalidades en pacientes tras el trasplante de médula ósea alogénico

^c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor en el pecho musculoesquelético, dolor de cuello

^d Se observaron casos poscomercialización en pacientes que se sometieron a un trasplante de médula ósea o movilización de PBPC.

^e Se observaron casos en el entorno de ensayos clínicos

Movilización de PBPC en donantes normales:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy frecuentes: Trombocitemia^a, leucocitosis^a

Frecuentes: Esplenomegalia^a

Poco frecuente: Ruptura esplénica^a, crisis de células falciformes^a

Trastornos del sistema inmunitario

Poco frecuente: Reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Aumento de lactato-deshidrogenasa en sangre

Poco frecuente: Hiperuricemia (aumento del ácido úrico en sangre)

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos vasculares

Poco frecuente: Síndrome de extravasación capilar^a

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea

Poco frecuente: Hemorragia pulmonar, hemoptisis, infiltración pulmonar, hipoxia

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de fosfatasa alcalina en sangre

Poco frecuente: Aumento de la aspartato aminotransferasa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético^b

Poco frecuente: Artritis reumatoide agravada

^a Véase a continuación

^b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor en el pecho musculoesquelético, dolor de cuello

Pacientes con SCN:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy frecuentes: Esplenomegalia^a, anemia

Frecuentes: Ruptura esplénica^a, trombocitopenia^a

Poco frecuente: Crisis de células falciformes^a

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hiperuricemia, hipoglucemia, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Epistaxis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Hepatomegalia, aumento de fosfatasa alcalina en sangre

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción

Frecuentes: Vasculitis cutánea, alopecia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético^b, artralgia

Frecuentes: Osteoporosis

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Hematuria

Poco frecuente: Proteinuria

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Frecuentes: Reacción en el sitio de inyección

^a Véase a continuación

CO-SC-7341-1

Se han informado casos de síndrome de Sweets (dermatosis febril aguda) durante el período poscomercialización. Considerando los datos de ensayos clínicos, se estima que la frecuencia de este efecto es poco frecuente.

En estudios clínicos y en la fase de poscomercialización se han informado efectos adversos pulmonares como enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar en algunos casos con un resultado de insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), que podría ser fatal.

Los casos de esplenomegalia y ruptura esplénica son poco frecuentes tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

Se han informado casos de reacciones de tipo hipersensibilidad como anafilaxis, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión durante el tratamiento inicial o posterior en estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización. En general, estos casos fueron más frecuentes tras la administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas han vuelto a aparecer con la reanudación del tratamiento, lo que sugiere que hay una relación causal. Debe interrumpirse permanentemente filgrastim en pacientes que presenten una reacción alérgica grave.

En la fase de poscomercialización se han informado de casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con fenotipo de células falciformes o anemia de células falciformes. Considerando los datos de ensayos clínicos, se estima que la frecuencia de este efecto es poco frecuente.

Se han informado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con filgrastim. Considerando los datos de ensayos clínicos, se estima que la frecuencia de este efecto es poco frecuente.

Movilización de PBPC en donantes normales:

Los casos de esplenomegalia son frecuentes pero generalmente asintomáticos y los casos de ruptura esplénica son poco frecuentes en donantes sanos (y pacientes) tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

Se han informado eventos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltrados pulmonares, disnea e hipoxia).

Se han observado síntomas de exacerbación de artritis con poca frecuencia.

Se observó leucocitosis ($WBC >50 \times 10^9/L$) en el 41 % de los donantes y también trombocitopenia (plaquetas $<100 \times 10^9/L$) tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis en el 35 % de los donantes.

En pacientes con SCN:

Los efectos no deseados que se observaron fueron esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia.

Los efectos no deseados que posiblemente estuviese relacionados con la terapia con filgrastim y que ocurrieron típicamente en >2 % de los pacientes con SCN fueron reacción en el sitio de la inyección, dolor de cabeza, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción.

Durante el uso a largo plazo, se han informado casos de vasculitis cutánea en el 2 % de los pacientes con SCN.

En pacientes con VIH:

Se ha informado que la esplenomegalia está relacionada con la terapia con filgrastim en <3 % de los pacientes. En todos los casos fue leve o moderada en el examen físico y el curso clínico fue benigno; ningún paciente tuvo un diagnóstico de hiperesplenismo y ningún paciente tuvo que ser sometido a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es un hallazgo frecuente en los pacientes con infección por VIH y está presente en diferentes grados en la mayoría de los pacientes con SIDA, la relación con el tratamiento con filgrastim no está clara.

Población pediátrica:

Los datos de los estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia de filgrastim son similares en los adultos y en los niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que no hay diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de filgrastim. El único evento adverso informado de manera uniforme fue el dolor musculoesquelético, algo que no fue diferente de la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar en mayor profundidad el uso de filgrastim en sujetos pediátricos.

Otras poblaciones especiales:

Uso geriátrico:

No se observó ninguna diferencia en la seguridad o la eficacia entre sujetos de más de 65 años de edad en comparación con los adultos más jóvenes (>18 años de edad) que recibían quimioterapia citotóxica y no se ha identificado en

la experiencia clínica diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes adultos más jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en sujetos geriátricos para otras indicaciones aprobadas de filgrastim.

Pacientes pediátricos con SCN:

Se han informado casos de disminución de la densidad ósea y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que siguieron un tratamiento crónico con filgrastim. Según los datos de ensayos clínicos, se estima que la frecuencia es "muy frecuente".

Interacciones:

No se ha establecido definitivamente ni la seguridad ni la eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. En vista de la sensibilidad de dividir rápidamente células mieloides en la quimioterapia citotóxica mielosupresora, no se recomienda el uso de filgrastim en el periodo que va desde las 24 horas anteriores hasta las 24 horas posteriores a la quimioterapia. La evidencia preliminar de un número limitado de pacientes tratados de forma concomitante con filgrastim y 5-fluorouracilo indica que la gravedad de la neutropenia puede verse exacerbada.

Las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos y citocinas aún no se han investigado en ensayos clínicos.

Dado que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que el litio potencie el efecto de filgrastim. Si bien esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia alguna de que este tipo de interacción sea perjudicial.

Dosificación y Grupo Etario:

Zarzio se administra habitualmente como una inyección diaria en el tejido situado justo debajo de la piel (es lo que se llama una inyección subcutánea). También se puede administrar como una inyección diaria lenta en la vena (lo que se conoce como infusión intravenosa). La dosis habitual varía en función de su enfermedad y peso. Su médico le indicará la cantidad de Zarzio que debe usar.

Pacientes a los que se realiza un trasplante de médula ósea después de la quimioterapia:

Generalmente recibirá la primera dosis de Zarzio al menos 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después de la realización del trasplante de médula ósea.

Deberá usar Zarzio hasta que su recuento de glóbulos blancos sea normal. Se le harán análisis de sangre periódicos para controlar el número de glóbulos blancos de su cuerpo. Su médico le indicará durante cuánto tiempo necesitará utilizar Zarzio.

Uso en niños y adolescentes:

Zarzio se utiliza para tratar a niños que reciben quimioterapia o que tienen un recuento de glóbulos blancos muy bajo (neutropenia). La dosis para niños que reciben quimioterapia es igual que para adultos.

Vía de Administración: Venta con fórmula médica

Condición de Venta: Intravenosa, subcutanea

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto version marzo de 2015 para el producto de la referencia.

3.1.3.5. CIMAHER

Expediente : 20086153
 Radicado : 2014157585 / 15111184
 Fecha : 25/09/2015
 Interesado : Laboratorios Delta S.A.
 Fabricante : Cimab S.A.

Composición: Cada mL contiene 5 mg de nimotuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado ANTI- EGF-R H-R3)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones comerciales: Bulbo por 10 mL de cimaher 5 mg/mL; caja x 4 bulbos c/u por 10 mL de cimaher 5 mg/mL

Indicaciones: Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados. En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas. En combinación con radioterapia, está indicado en pacientes adultos con glioblastoma multiforme (GBM).

Contraindicaciones: Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo murino: IOR EGF/R3, que presenten

antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de este producto. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias: Debe ser administrado con precaución en Pacientes que hayan recibido tratamiento previo con anticuerpos murinos. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que pudieran presentarse tras la administración consisten en reacciones leves o moderadas del tipo de Temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómito, anemia, hipotensión o hipertensión arterial. Otras reacciones menos frecuentes que se pudieran presentar consisten en somnolencia, desorientación, mialgias, disfasia motora, lenguaje incoherente, sequedad bucal, enrojecimiento facial, debilidad en los miembros inferiores, aumento de creatinina, leucopenia, hematuria, dolor torácico y cianosis peribucal.

Interacciones: Se ha demostrado sinergismo o potenciación de la actividad anti tumoral cuando se usan otros inhibidores del EGFR en combinación con Quimioterapia.

Dosificación y grupo etario: La dosis recomendada es 200 o 400 mg administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas concomitantemente con radioterapia y/o quimioterapia. Posteriormente se administrara una dosis de 200 mg o 400 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el paciente presente progresión de la enfermedad.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015009807 generado por concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2015, numeral 3.6.1., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación del inserto versión 02 noviembre 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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: Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados. En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas. En combinación con radioterapia, está indicado en pacientes adultos con glioblastoma multiforme (GBM).

Contraindicaciones: Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo murino: IOR EGF/R3, que presenten antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de este producto. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias: Debe ser administrado con precaución en Pacientes que hayan recibido tratamiento previo con anticuerpos murinos. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que pudieran presentarse tras la administración consisten en reacciones leves o moderadas del tipo de Temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómito, anemia, hipotensión o hipertensión arterial. Otras reacciones menos frecuentes que se pudieran presentar consisten en somnolencia, desorientación, mialgias, disfasia motora, lenguaje incoherente, sequedad bucal, enrojecimiento facial, debilidad en los miembros inferiores, aumento de creatinina, leucopenia, hematuria, dolor torácico y cianosis peribucal.

Interacciones: Se ha demostrado sinergismo o potenciación de la actividad anti tumoral cuando se usan otros inhibidores del EGFR en combinación con Quimioterapia.

Dosificación y grupo etario: La dosis recomendada es 200 o 400 mg administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas concomitantemente con radioterapia y/o quimioterapia. Posteriormente se administrara una dosis de 200 mg o 400 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el paciente presente progresión del a enfermedad.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.6. HUMALOG U200

Expediente : 20099738
Radicado : 2015130500
Fecha : 06/10/2015
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC
Fabricante : Lilly France

Composición: Insulina lispro 200U

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. Humalog® 200 unidades/mL también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus

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

Precauciones y Advertencias:

Hipoglucemia-hiperglucemia, se debe hacer revisión y/o ajuste de dosis La falta de corrección de las reacciones hipo o hiperglucemias pueden ser causa de pérdida de conocimiento, coma o muerte. Deb mantenerse la vigilancia en embarazo, lactancia El uso de dosis no adecuadas o la interrupción del tratamiento en pacientes insulino dependientes puede producir hiperglucemia o cetoacidosis diabética, los síntomas se pueden presentar lentamente o durante varios días, los síntomas son somnolencia, enrojecimiento facial, sed, falta de apetito, aliento con olor a fruta, náuseas o vómito Los síntomas graves son respiración pesada y pulso rápido

Reacciones adversas: Hipoglucemia, puede producir pérdida de conocimiento, alergia local: erupción en todo el cuerpo, edema, hinchazón de brazos, tobillos, y retención de líquidos alergia sistémica: dificultad para respirar respiración silbante, baja de tensión, fuertes palpitaciones, sudor, lipodistrofia

Interacciones: interacciones medicamentosas por uso concomitante con anticonceptivos orales, cortico esteroides, tratamiento sustitutivo con la hormona tiroidea, danazol, estimulantes beta 2

Dosificación y Grupo Etario: La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente. La principal acción es la regulación del metabolismo de la glucosa, es absorbido rápidamente y alcanza niveles sanguíneos máximos entre (30-70 min). En pacientes con deterioro renal o hepático mantiene una rápida absorción y eliminación

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 concentración
- Inserto versión CDS12FEB13/SPC01OCT14 v2.0 (06Feb15)

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: Insulina lispro 200U

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. Humalog® 200 unidades/mL también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus

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

Precauciones y Advertencias:

Hipoglucemia-hiperglucemia, se debe hacer revisión y/o ajuste de dosis La falta de corrección de las reacciones hipo o hiperglucemias pueden ser causa de pérdida

de conocimiento, coma o muerte. Deb mantenerse la vigilancia en embarazo, lactancia

El uso de dosis no adecuadas o la interrupción del tratamiento en pacientes insulino dependientes puede producir hiperglucemia o cetoacidosis diabética, los síntomas se pueden presentar lentamente o durante varios días, los síntomas son somnolencia, enrojecimiento facial, sed, falta de apetito, aliento con olor a fruta, náuseas o vómito

Los síntomas graves son respiración pesada y pulso rápido

Reacciones adversas: Hipoglucemia, puede producir pérdida de conocimiento, alergia local: erupción en todo el cuerpo, edema, hinchazón de brazos, tobillos, y retención de líquidos alergia sistémica: dificultad para respirar respiración silbante, baja de tensión, fuertes palpitaciones, sudor, lipodistrofia

Interacciones: interacciones medicamentosas por uso concomitante con anticonceptivos orales, cortico esteroides, tratamiento sustitutivo con la hormona tiroidea, danazol, estimulantes beta 2

Dosificación y Grupo Etario: La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente. La principal acción es la regulación del metabolismo de la glucosa, es absorbido rápidamente y alcanza niveles sanguíneos máximos entre (30-70 min). En pacientes con deterioro renal o hepático mantiene una rápida absorción y eliminación

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión CDS12FEB13/SPC01OCT14 v2.0 (06Feb15), 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.

3.1.3.7. OSTEOFORTIL

Expediente : 20100066

Radicado : 2015133096

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



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Fecha : 15/10/2015
Interesado : Suiphar de Colombia S.A.
Fabricante : Biosidus S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene teriparatida (origen ADN recombinante) 250 µg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Mujeres posmenopáusicas con una fractura osteoporótica previa.
- Pacientes que reciben terapia con corticoides en forma crónica (administración de 5 mg de prednisona o su equivalente por más de 3 meses).
- Mujeres posmenopáusicas y varones con osteoporosis severa (definida como más de una fractura por fragilidad y densidad mineral ósea muy baja (Tscore < -3.5).
- Mujeres mayores de 65 años con Tscore < -2.5 y fractura vertebral previa.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades óseas metabólicas distintas a la osteoporosis primaria o la inducida por corticoides, incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Los pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Precauciones y Advertencias:

Indicar al paciente que este producto no debe ser utilizado si alguna vez le han diagnosticado cáncer óseo u otros tipos de cáncer que hayan comprometido sus huesos. Tampoco si tiene enfermedad de Paget ósea o tiene niveles elevados de fosfatasa alcalina en sangre sin explicación aparente. Tampoco en algunas otras enfermedades de los huesos, por lo que en caso de duda deberá consultar a su médico. Tampoco deben recibir este producto los pacientes que hayan recibido radioterapia que haya podido afectar sus huesos.

Recomendar al paciente que si se mareo después de una inyección, debe sentarse o recostarse hasta que se encuentre mejor. En caso de no mejorar, el paciente deberá consultar con el médico antes de continuar con el tratamiento.

Para ayudar al paciente a recordar inyectarse Osteofortil®, deberá indicarse al paciente que se inyecte cada día a la misma hora. Este medicamento también puede ser utilizado al momento de tomar alimentos, o alejado de ellos, en forma indistinta.

Deberá recordarse al paciente que el medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual y no se lo debe recomendar a otras personas.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad.

La teriparatida no fue genotóxica en ninguno de los ensayos de una batería estándar.

Las ratas tratadas durante casi toda su vida con inyecciones diarias presentaron formación de hueso exagerada, dependiente de la dosis, y un aumento en la incidencia de osteosarcoma debido probablemente a un mecanismo epigenético. La teriparatida no aumentó la incidencia de ningún otro tipo de neoplasia en ratas. Debido a las diferencias en la fisiología del hueso en ratas y en humanos, la relevancia clínica de estos hallazgos es probablemente escasa. No se han observado tumores óseos en las monas a quienes se les ha realizado la ooforectomía y que fueron tratadas durante 18 meses con teriparatida. Además, no se han observado osteosarcomas durante los ensayos clínicos o durante el estudio de seguimiento post tratamiento. Sin embargo el cáncer óseo primario o secundario, así como la irradiación ósea previa contraindican el uso de Osteofortil®.

Embarazo:

La teriparatida no produjo teratogenia en ratas, ratones ni conejos. No se observaron efectos importantes en ratas preñadas a los que se les administró teriparatida a dosis diarias de 30 a 1.000 microgramos/kg. No obstante, las conejas preñadas a las que se les administró teriparatida a dosis diarias de 3 a 100 microgramos/kg experimentaron reabsorción fetal y una reducción en el tamaño de la camada. La embriotoxicidad observada en las conejas puede estar relacionada con su mayor sensibilidad a los efectos que tiene la PTH sobre el ion calcio en sangre, en comparación con los roedores.

Esencialmente se desconoce en humanos el efecto de la teriparatida sobre la fertilidad, el embarazo o la lactancia. Aunque la mayoría de las usuarias previsibles son mujeres menopáusicas, algunas pueden estar en edad fértil (por ejemplo mujeres en tratamiento con corticoides). Se recomienda a las pacientes no utilizar Osteofortil® si están embarazadas o amamantando. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Osteofortil®. Si llegara a producirse un embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con Osteofortil®.

Se desconoce si Osteofortil® se excreta en la leche materna.

Empleo en pediatría:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida. Osteofortil® no debe utilizarse en niños (menores de 18 años) o en adultos en crecimiento.

Empleo en ancianos:

Es previsible que la mayoría de los pacientes que reciban Osteofortil® sean mujeres menopáusicas, en muchos casos de edad avanzada. En un estudio clínico se evaluó el efecto de la edad sobre el efecto de la teriparatida, analizando la respuesta en mujeres menores o mayores de 75 años. No se detectaron interacciones significativas entre edad y tratamiento en los marcadores de recambio óseo, densidad mineral ósea en cuello de fémur, fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales por fragilidad, pérdida de peso, hiperuricemia o hipercalcemia. En cambio existió interacción entre la edad y la densidad mineral ósea en columna lumbar (explicada por los autores por un aumento en el grupo placebo). Al evaluar seguridad, tampoco existió interacción entre tratamiento y edad. Los autores concluyeron que la edad no afecta la eficacia ni la seguridad de teriparatida en mujeres menopáusicas con osteoporosis. Un estudio europeo en octogenarias con osteoporosis no identificó ningún riesgo especial en ellas.

Empleo en insuficiencias hepática y renal:

Se recomienda emplear con precaución en disfunción renal moderada y evitarla en la severa.

Reacciones adversas:

Como cualquier medicamento, Osteofortil® puede tener efectos adversos en algunos pacientes. Los más relevantes son alteraciones gastrointestinales (incluyendo náuseas, reflujo y hemorroides), palpitaciones, disnea, dolor de cabeza, fatiga, astenia, depresión, mareos, vértigo, anemia, aumento en la sudoración, calambres musculares, dolor ciático, mialgias y artralgias.

Los efectos adversos más frecuentes (más del 10% de los individuos tratados) son malestar general, dolor de cabeza, mareos y dolor en los brazos o las piernas. En 1% a 10 % de los pacientes se produce aumento de los niveles de colesterol en sangre, depresión, dolor neurálgico en miembros inferiores, desvanecimiento, palpitaciones, sudoración, calambres, pérdida de energía, astenia y precordialgia.

Los efectos adversos menos frecuentes (menos del 1 % de los individuos tratados) incluyen mialgias, artralgias, edemas (principalmente de manos y pies), aumento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial baja, acidez, hemorroides, incontinencia urinaria, poliaquiuria, aumento de peso, reacciones en el sitio de inyección. En el caso de estas últimas, algunas personas pueden experimentar molestias como enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, picazón, hematomas o ligero sangrado alrededor de la zona de inyección. Esto suele desaparecer en unos días o semanas; en caso de persistencia, se requiere consulta médica.

En algunos pacientes tratados con teriparatida se ha observado un incremento en sus niveles de calcio en sangre. La teriparatida puede ocasionar un aumento en los niveles de la fosfatasa alcalina.

Algunos pacientes (1 a 10 de cada 10.000 individuos tratados) han experimentado reacciones alérgicas inmediatamente después de la inyección de teriparatida, que consisten en una dificultad al respirar, hinchazón de la cara, erupción cutánea y dolor en el pecho.

Interacciones: No se han identificado interacciones medicamentosas hasta el momento con Osteofortil

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Osteofortil® es de 20 microgramos, administrada una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen.

La duración total del tratamiento no debe exceder 24 meses. El paciente no debe recibir más de un ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida a lo largo de su vida.

Frente a olvidos o imposibilidad de inyectar Osteofortil® a la hora habitual, se debe realizar la inyección tan pronto como se pueda ese mismo día. No se deben aplicar dosis dobles para compensar las dosis olvidadas. No se deben inyectar Osteofortil® más de una vez en el mismo día.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la información allegada incluyendo los estudios clínicos y la caracterización fisicoquímica y biológica para el producto de la referencia, entre otros, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información pos comercialización del producto y la validación de las metodologías analíticas utilizadas en los estudios allegados.

3.1.3.8. URO-VAXOM CÁPSULAS

Expediente : 20100129

Radicado : 2015133672

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Fecha : 15/10/2015
 Interesado : Quideca S.A.
 Fabricante : Om Pharma S.A

Composición: Cada cápsula contiene 6 mg de Lisado liofilizado de *E. coli*

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Inmunoterapia. Prevención de infecciones recurrentes en las vías urinarias inferiores. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas en las vías urinarias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a los componentes de Uro-Vaxom

Precauciones y Advertencias:

Uro-Vaxom® podría causar reacciones de hipersensibilidad, tales como reacciones cutáneas, fiebre u ocurrencia de edema. En dicho caso, el tratamiento debería ser interrumpido ya que estas podrían constituir reacciones alérgicas.

Es probable que los tratamientos inmunosupresores reduzcan o bloqueen la eficacia del tratamiento con Uro-Vaxom®.

La eficacia y la inocuidad de Uro-Vaxom® no han sido establecidas en niños menores de 4 años.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos reportados son clasificados a continuación de acuerdo a su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad

Muy raro: edema en la boca

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales

Común: náuseas, diarrea, intolerancia gástrica, dispepsia

No común: dolor abdominal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No común: erupción, prurito

No conocida: alopecia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fiebre

No conocida: edema periférico

Precauciones y Advertencias:

Uro-Vaxom® podría causar reacciones de hipersensibilidad, tales como reacciones cutáneas, fiebre u ocurrencia de edema. En dicho caso, el tratamiento debería ser interrumpido ya que estas podrían constituir reacciones alérgicas.

Es probable que los tratamientos inmunosupresores reduzcan o bloqueen la eficacia del tratamiento con Uro-Vaxom®.

La eficacia y la inocuidad de Uro-Vaxom® no han sido establecidas en niños menores de 4 años.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos reportados son clasificados a continuación de acuerdo a su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad

Muy raro: edema en la boca

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales

Común: náuseas, diarrea, intolerancia gástrica, dispepsia

No común: dolor abdominal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No común: erupción, prurito

No conocida: alopecia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fiebre

No conocida: edema periférico

Deberá interrumpirse el tratamiento si se presentan reacciones cutáneas o fiebre, pues podría tratarse de reacciones alérgicas.

Dosificación y Grupo Etario:

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación: 1 cápsula diaria en ayunas durante 3 meses consecutivos.

Infecciones urinarias recurrentes en fase aguda: 1 cápsula diaria en ayunas como adyuvante a las terapias antibacterianas usuales hasta la desaparición de los síntomas (pero al menos durante 10 días consecutivos).

Niños y adolescentes: La eficacia y la inocuidad de Uro-Vaxom® no han sido establecidas en niños menores de 4 años.

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de la dosis en base a la edad.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal: No hay datos específicos sobre la seguridad y eficacia de Uro-Vaxom® en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Por lo tanto, no puede haber ninguna recomendación de posología.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto fecha de revisión diciembre 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.

3.1.3.9. INSULEX 70/30

Expediente : 20091691
Radicado : 2015045018
Fecha : 09/10/2015
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Pisa S.A. de C.V.

Composición: Cada mL contiene 100 UI de insulina humana (origen ADN recombinante)

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones: La insulina es utilizada en el tratamiento de paciente insulino-dependiente y en el control de paciente diabéticos descontrolados; la insulina humana rápida puede ser útil en la preparación del paciente diabético que será sometido a cirugía, en el tratamiento del coma hipoglucémico, trauma o infección grave del paciente diabético y en el control de la paciente diabética durante el embarazo.

Los diferentes tipos de insulina pueden ser utilizados de manera cotidiana bajo prescripción médica y de acuerdo a cada paciente en particular para el control de la diabetes mellitus insulino-dependiente.

La insulina ADN recombinante difiere de las insulinas de origen animal porque es estructuralmente idéntica a la insulina producida por el páncreas humano, y por el proceso de manufactura

Insulex®70/30 se emplea especialmente:

- Cuando se requiere una acción prolongada con un efecto inicial intenso.
- En los esquemas de insulina que se basan en inyecciones dos veces al día

Contraindicaciones: Se contraindica cualquier tipo de insulina en estados de hipoglucemia

Precauciones y Advertencias:

Los requerimientos de insulina pueden ser alterados por diversos factores tales como presencia de infección, tensión emocional, trauma quirúrgico o accidental, pubertad, embarazo e insuficiencia renal o hepática.

De la misma manera puede ser necesario ajustar la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o si modifican su hábito dietético.

Algunos pacientes al cambiar de insulina de origen animal a insulina humana pueden requerir que sea reducida la dosis como prevención de una posible hipoglicemia.

Generalmente se considera, que si la dosis por día es menor a las 40 unidades el paciente deberá ser hospitalizado para realizar la transferencia a otras insulinas.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

La mujer embarazada diabética requiere de un control minucioso a lo largo de todo el embarazo. Usualmente los requerimientos diarios de insulina se reducen durante el primer trimestre y aumentan durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Las mujeres diabéticas que proporcionan lactancia pueden requerir que se realicen ajustes en la dosis diaria de insulina, en la dieta o en ambas.

Reacciones adversas:

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

En algunos casos el paciente puede presentar hipoglicemia al cambia de una insulina de origen animal a la insulina humana, por lo que se requiere que se realice una vigilancia estricta al efectuar el cambio.

Interacciones:

Medicamentos tales como los anticonceptivos orales, corticosteroides o terapia sustitutiva tiroidea pueden aumentar los requerimientos de insulina.

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

Dosificación y Grupo Etario: Adultos (mayores de 18 años).

Vía de Administración: Vía 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. 2015008562 generado por concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.3.5., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado bajo el radicado de la referencia
- Información para prescribir allegado bajo el radicado de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta lo siguiente:

- El interesado no especifico el comprador tal y como se solicito mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.3.5., y no se presentaron estudio clínicos con el producto de la referencia.
- Los datos de caracterización se realizaron sobre lotes de insulinas fabricadas por un laboratorio diferente al que se reporta como fabricante
- No se allega información sobre inmunogenicidad

3.1.3.10. THYROGEN®

Expediente : 19971860
Radicado : 2015136339
Fecha : 15/10/2015
Interesado : Genzyme Corporation
Fabricante : Hospira Incorporation

Composición: Tirotropina alfa 1,1 mg. Dosis extraíble 0,9 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones: Para uso con análisis de tiroglobulina sérica con o sin toma de imágenes con yodo radiactivo para la detección de restos de tiroides y de cáncer de tiroides bien diferenciado, en pacientes tiroidectomizados mantenidos con terapia de supresión hormonal.

Mediante la determinación de los niveles de Tg estimulada por la TSH humana recombinante se puede hacer un seguimiento de los pacientes de bajo riesgo con carcinoma tiroideo bien diferenciado, que tengan niveles indetectables de Tg sérica en tratamiento con terapia de supresión hormonal y que no presenten un aumento de los niveles de Tg producido por estimulación de la TSH humana recombinante.

Thyrogen (tirotropina alfa) está indicado para la estimulación preterapéutica, en combinación con yodo radioactivo en un rango de 30 mCi (1,1 GBq) a 100 mCi (3,7 GBq), para la ablación de restos de tejido tiroideo en pacientes que se han sometido a una tiroidectomía casi total o total por cáncer tiroideo bien diferenciado y que no presentan evidencias de metástasis a distancia del cáncer tiroideo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la hormona estimulante del tiroides de procedencia bovina o humana o a alguno de sus excipientes
Embarazo.

Precauciones y Advertencias:

Thyrogen no debe administrarse por vía intravenosa.

Cuando se utiliza como alternativa a la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, la combinación del rastreo corporal y el análisis de Tg después de la administración de Thyrogen, asegura la máxima sensibilidad en la detección de restos tiroideos o de cáncer. Con Thyrogen se pueden producir resultados falsos negativos. Si persiste un alto índice de sospecha de enfermedad metastásica, se debe considerar la realización de un rastreo corporal y un análisis de Tg tras la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, para confirmar la presencia de enfermedad.

Se puede esperar la presencia de autoanticuerpos antitiroglobulina en un 18-40% de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado, que podría dar lugar a resultados falsos negativos en la determinación sérica de Tg. Por lo tanto, es necesaria la determinación tanto de anticuerpos antitiroglobulina como de Tg.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo de la administración de Thyrogen en pacientes de edad avanzada de alto riesgo que tienen cardiopatía (p. ej.: cardiopatía valvular, miocardiopatía, enfermedad arterial coronaria y

taquiarritmia anterior o actual, incluyendo fibrilación atrial) y no se han sometido a tiroidectomía.

Se sabe que Thyrogen produce una elevación transitoria pero significativa de la concentración de la hormona tiroidea en el suero cuando se administra a pacientes que todavía tienen una cantidad sustancial de tejido tiroideo in situ. Por lo tanto, se debe tener precaución con los pacientes que tienen una cantidad residual significativa de tejido tiroideo.

Todavía no está disponible información a largo plazo sobre el uso de la dosis más baja de yodo radioactivo.

Efecto sobre el crecimiento y/o tamaño tumoral:

En pacientes con cáncer de tiroides, se han notificado varios casos de estimulación del crecimiento tumoral durante la retirada del tratamiento con hormona tiroidea para procedimientos diagnósticos, que se han atribuido a la elevación prolongada de los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Hay una posibilidad teórica de que Thyrogen, al igual que la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, pueda estimular el crecimiento del tumor. No se han notificado casos de crecimiento tumoral en los ensayos clínicos con tiotropina alfa, la cual produce un incremento a corto plazo en los niveles de TSH en suero.

Debido a la elevación de los niveles de TSH después de la administración de Thyrogen, los pacientes con cáncer de tiroides metastásico, en particular en espacios limitados como el cerebro, la médula espinal y órbita o enfermedad infiltrante en el cuello, pueden experimentar edema local o hemorragia focal en el lugar donde se encuentran dichas metástasis dando como resultado un aumento del tamaño del tumor. Esto podría provocar síntomas agudos, que dependen de la ubicación anatómica del tejido. Por ejemplo, se ha producido hemiplejía, hemiparesia y pérdida de la visión en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. Se han comunicado casos de edema laríngeo, dificultad respiratoria que requiere traqueotomía y dolor en el lugar de la metástasis después de la administración de Thyrogen. Se recomienda considerar la posibilidad de utilizar un tratamiento previo con corticosteroides en aquellos pacientes en los que el crecimiento del tumor local pudiera afectar a estructuras anatómicas vitales.

Información importante sobre algunos de los componentes de Thyrogen:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Consideraciones Posteriores a la Administración de Thyrogen:

En los estudios clínicos realizados, la combinación de gammagrafía corporal total y análisis de tiroglobulina después de la administración de Thyrogen aumenta la tasa de detección de restos de tejido tiroideo o cáncer en comparación con cualquiera de las dos

pruebas diagnósticas por separado. Como sucede con otras modalidades diagnósticas, falsos negativos pueden presentarse con Thyrogen. Si persiste un alto grado de sospecha de presencia de enfermedad metastásica, debe plantearse la necesidad de realizar después del retiro una GCT y un análisis de Tg confirmatorios.

Pruebas de Laboratorio Útiles en el Monitoreo de los Pacientes:

No hay pruebas específicas que estén indicadas para el monitoreo rutinario de los pacientes con cáncer de tiroides que han recibido Thyrogen. Por ejemplo, no se recomienda el análisis de rutina de la TSH sérica, ya que puede causar confusión en algunos profesionales que están acostumbrados a ver niveles séricos de TSH mayores de 25 $\mu\text{U/mL}$ en pacientes hipotiroideos con cáncer. Por supuesto, después de la administración de Thyrogen, los niveles séricos de TSH de los pacientes pueden caer por debajo de esos niveles varios días después de la inyección, pero sin menoscabar la utilidad de Thyrogen en la indicación de cáncer.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir Vehículos y Utilizar Maquinaria Pesada:
Ninguna de la cual se tenga conocimiento en el presente.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad y Deterioro de la Fertilidad:

No se han realizado estudios de toxicidad a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico de Thyrogen. Thyrogen no resultó mutagénico en el ensayo de mutación inversa en bacterias. No se han realizado estudios con Thyrogen para evaluar los efectos sobre la fertilidad.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No se sabe si Thyrogen puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas ni si puede afectar la capacidad reproductora.

Debido a la exposición consecuente del feto a una dosis alta de yodo radiactivo, el uso de Thyrogen no está recomendado en el embarazo. Thyrogen debe ser usado con precaución cuando se administre a mujeres embarazadas.

Trabajo de parto y alumbramiento:

No se tiene conocimiento. No ha sido investigado ni informado.

Lactancia:

No se sabe si el fármaco se excreta en la leche humana. Debe tenerse precaución cuando se administre Thyrogen a mujeres que estén amamantando.

Empleo en pediatría:

No se ha establecido en ensayos clínicos ni la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 18 años.

Empleo en geriatría:

Los resultados de los ensayos controlados indican que no hay diferencias en la seguridad y la eficacia de Thyrogen entre los pacientes adultos menores de 65 años y los de más de 65 años.

En los casos de pacientes de edad avanzada de alto riesgo con tumores de tiroides funcionales y/o en pacientes con cardiopatía (p. ej., valvulopatía, miocardiopatía, coronariopatía y taquiarritmia previa o presente) a quienes se administre Thyrogen, debe realizarse una evaluación minuciosa de la relación riesgo/beneficio.

Empleo en insuficiencia renal:

No se han identificado el/los órgano/s encargados de la depuración de rhTSH en el humano, pero los estudios de TSH hipofisiaria sugieren la participación del hígado y los riñones. Información proveniente de seguimiento post comercialización, así como información publicada, sugieren que la eliminación de Thyrogen es significativamente más lenta en enfermedad renal terminal dependiente de diálisis (IRC, ESRD por sus siglas en inglés), lo que resulta en una elevación prolongada de los niveles de TSH. Los pacientes con IRC que reciben Thyrogen pueden tener niveles marcadamente elevados de TSH por hasta dos semanas después del tratamiento, lo cual puede conducir al aumento del riesgo de dolores de cabeza y náuseas. No hay estudios de esquemas alternativos de dosis de Thyrogen para pacientes con IRC que sirvan como guía de reducción de dosis en esta población.

En pacientes con insuficiencia renal significativa, el especialista en medicina nuclear debe escoger cuidadosamente la dosis de ^{131}I .

Reacciones adversas:

Los datos de reacciones adversas derivan de la vigilancia poscomercialización y de los estudios clínicos.

Los porcentajes que figuran en la tabla 3 muestran las reacciones adversas sufridas por 481 pacientes con cáncer de tiroides que participaron en los estudios clínicos de la indicación diagnóstica de Thyrogen.

El perfil de seguridad de los pacientes que recibieron Thyrogen como complemento del tratamiento con yodo radiactivo para la ablación de restos tiroideos, y que habían sido sometidos a una tiroidectomía debido a un cáncer de tiroides bien diferenciado, no mostró diferencia del de aquellos pacientes que recibieron Thyrogen para fines diagnósticos.

Los efectos adversos reportados más comunes (> 5%) en los ensayos clínicos fueron náusea (11,9%) y dolor de cabeza (7,3%). Se reportaron reacciones al medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes en los ensayos combinados que se resumen abajo. En algunos estudios, el mismo paciente puede haber participado en ambos estudios, la fase Eutiroida (Thyrogen) y la fase Hipotiroida (retiro).

Tabla 3. Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento*
Durante la Fase Eutiroida en Todos los Ensayos Clínicos ($\geq 1\%$)

Término elegido	Fase eutiroida 481 Pacientes n (%)
Evento adverso según MedDRA	
Reacciones adversas muy comunes ($\geq 10\%$)	
Náusea	57 (11,9)
Reacciones adversas comunes ($\geq 1\%$ y < 10%)	
Dolor de cabeza	35 (7,3)
Fatiga	16 (3,3)
Vómitos	14 (2,9)
Mareos	12 (2,5)
Parestesia	8 (1,7)
Astenia	7 (1,5)
Diarrea	6 (1,2)

* Reacción adversa al medicamento se refiere a las experiencias adversas que fueron determinadas por el profesional médico y/o el patrocinador, tener una relación causal.

La administración de Thyrogen puede causar síntomas transitorios (< 48 horas) similares a los de la gripe (también llamados síntomas pseudogripales), que pueden incluir fiebre (> 38 °C), sensación de frío/escalofríos, mialgia/artralgia, fatiga/astenia/malestar, dolor de cabeza (no focal) y sensación de frío.

En los estudios clínicos, en el ámbito poscomercialización y en los programas especiales de tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada ha habido informes muy poco frecuentes de manifestaciones de hipersensibilidad a Thyrogen: urticaria, sarpullido, prurito, rubefacción y signos y síntomas respiratorios.

Después del tratamiento con Thyrogen podría producirse un crecimiento de los restos de tejido tiroideo o de las metástasis. Esto podría provocar síntomas agudos, que dependen de la ubicación anatómica del tejido; por ejemplo, se han producido hemiplejía, hemiparesia y pérdida de la visión en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. También ha habido, después de la administración de Thyrogen, informes de dolor por edema laríngeo en el sitio de la metástasis y distrés respiratorio que requirió de traqueotomía. En pacientes en quienes la expansión del tumor local pueda comprometer estructuras anatómicas vitales, se recomienda considerar la utilización de un tratamiento previo con corticosteroides.

Los datos de farmacovigilancia sobre las reacciones adversas al fármaco en pacientes que recibieron Thyrogen como tratamiento complementario para la ablación de restos de

tejido tiroideo con yodo radioactivo que se sometieron a una tiroidectomía debido a un cáncer de tiroides bien diferenciado y de pacientes que recibieron Thyrogen para fines diagnósticos, no difieren de los datos sobre las reacciones adversas al fármaco observadas en los ensayos clínicos. Éstas incluyen dolor de cabeza, fatiga, vómitos, mareos, parestesia, astenia y diarrea.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas y otras Formas de Interacción:

Interacciones Fármaco/Fármaco:

No se han realizado estudios formales de interacción entre Thyrogen y otros fármacos. En los estudios clínicos no se observaron interacciones entre Thyrogen y las hormonas tiroideas triiodotironina (T3) y tiroxina (T4) al administrarlos simultáneamente.

El empleo de Thyrogen permite la gammagrafía con yodo radiactivo cuando los pacientes se encuentran eutiroides en tratamiento con T3 y/o T4. Los datos sobre la cinética con yodo radiactivo indican que su depuración es aproximadamente un 50% mayor en estado eutiroideo que en estado hipotiroideo, cuando la función renal se encuentra disminuida, lo que da lugar a una menor retención del yodo radiactivo al momento de la gammagrafía. Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la actividad de yodo radiactivo que va a usarse en la gammagrafía.

Interacciones Fármaco/Alimentos:

Ninguna conocida.

Incompatibilidades Farmacéuticas:

Ninguna conocida. El material de inyección no debe mezclarse con otras sustancias.

Interacciones Fármaco/Análisis Clínicos:

En los estudios clínicos, la referencia para determinar si los pacientes tenían restos tiroideos o cáncer fue una Tg $\geq 2,0$ ng/mL en la fase hipotiroidea y/o una gammagrafía (ya sea diagnóstica o postratamiento) en la fase hipotiroidea. En este análisis se evaluó si la realización de una prueba de Tg luego de la administración de Thyrogen mejoraba la sensibilidad diagnóstica del análisis de Tg en pacientes con Tg negativa en TSHT, usando un umbral de corte de 2,0 ng/mL. Debe tenerse en cuenta que los niveles de Tg con Thyrogen son en general menores que los niveles de Tg en la fase hipotiroidea y, por tanto, cuando los médicos usen Thyrogen, es posible que tengan que usar un umbral de corte de Tg menor que el que utilizarían con una Tg en la fase hipotiroidea.

El uso de Thyrogen permite la realización de gammagrafías con yodo radiactivo mientras los pacientes están eutiroides con T3 y/o T4. Los datos de cinética del yodo radiactivo indican que su depuración es aproximadamente un 50% mayor en la fase eutiroidea que en la hipotiroidea, lo que da lugar a una menor retención corporal del yodo radiactivo al

momento de la gammagrafía. Esta diferencia en la depuración del yodo radiactivo está causada por la disminución de la función renal en la fase hipotiroidea.

Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la actividad del yodo radiactivo que va a utilizarse para la gammagrafía.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y modo de administración:

El esquema posológico recomendado es de dos dosis de 0,9 mg de tirotropina alfa administradas exclusivamente mediante inyección intramuscular, en intervalos de 24 horas (0,9 mg IM cada 24 horas x 2 dosis).

Luego de la reconstitución con 1,2 mL de agua estéril inyectable, se administra 1,0 mL de solución (0,9 mg de tirotropina alfa) mediante inyección intramuscular en la nalga.

El polvo debe ser reconstituido inmediatamente antes de su uso. Cada vial de Thyrogen está previsto para un solo uso.

Después de la reconstitución, y antes de su uso, cada vial debe ser inspeccionado visualmente en busca de materia particulada o decoloración. No se debe utilizar ningún vial que muestre materia particulada o decoloración.

Para la gammagrafía con yodo radiactivo o el tratamiento de ablación del remanente, el yodo radioactivo debe ser administrado 24 horas después de la última inyección de Thyrogen. La gammagrafía de diagnóstico deberá realizarse 48 horas después de la administración del yodo radiactivo, mientras que la gammagrafía postratamiento puede demorarse algunos días adicionales para permitir que disminuya la actividad de fondo.

Para la gammagrafía diagnóstica con yodo radiactivo y Thyrogen se recomiendan los siguientes parámetros, que fueron los utilizados en los estudios clínicos:

- Debe utilizarse una actividad de diagnóstico de 4 mCi (148 mBq) de yodo radiactivo (^{131}I).
- Las gammagrafías corporales totales deben obtenerse durante un plazo mínimo de 30 minutos y/o deben contener un mínimo de 140.000 conteos.
- Para imágenes únicas (*spot*) de zonas corporales, el tiempo de exposición debe ser de 10 a 15 minutos o menor, si se alcanza antes el número mínimo de conteos (es decir, 60.000 para una cámara de gran campo visual, 35.000 conteos para una de campo visual pequeño).

En cuanto a la selección de la dosis apropiada de ^{131}I para la ablación de restos, sírvase consultar

Consideraciones previas a la administración de thyrogen.

Para el análisis de la tiroglobulina (Tg) sérica, la muestra de suero deberá obtenerse 72 horas después de la última inyección de Thyrogen.

Vía de Administración: Intramuscular (IM)
Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto Basado en el SmPC de May/2013

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, únicamente con la siguiente información:

Indicaciones: Para uso con análisis de tiroglobulina sérica con o sin toma de imágenes con iodo radiactivo para la detección de restos de tiroides y de cáncer de tiroides bien diferenciado, en pacientes tiroidectomizados mantenidos con terapia de supresión hormonal.

Mediante la determinación de los niveles de Tg estimulada por la TSH humana recombinante se puede hacer un seguimiento de los pacientes de bajo riesgo con carcinoma tiroideo bien diferenciado, que tengan niveles indetectables de Tg sérica en tratamiento con terapia de supresión hormonal y que no presenten un aumento de los niveles de Tg producido por estimulación de la TSH humana recombinante.

Thyrogen (tirotropina alfa) está indicado para la estimulación preterapéutica, en combinación con yodo radioactivo en un rango de 30 mCi (1,1 GBq) a 100 mCi (3,7 GBq), para la ablación de restos de tejido tiroideo en pacientes que se han sometido a una tiroidectomía casi total o total por cáncer tiroideo bien diferenciado y que no presentan evidencias de metástasis a distancia del cáncer tiroideo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la hormona estimulante del tiroides de procedencia bovina o humana o a alguno de sus excipientes
Embarazo.

Precauciones y Advertencias:

Riesgo de accidente cerebrovascular especialmente en mujeres jóvenes

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



Thyrogen no debe administrarse por vía intravenosa.

Cuando se utiliza como alternativa a la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, la combinación del rastreo corporal y el análisis de Tg después de la administración de Thyrogen, asegura la máxima sensibilidad en la detección de restos tiroideos o de cáncer. Con Thyrogen se pueden producir resultados falsos negativos. Si persiste un alto índice de sospecha de enfermedad metastásica, se debe considerar la realización de un rastreo corporal y un análisis de Tg tras la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, para confirmar la presencia de enfermedad.

Se puede esperar la presencia de autoanticuerpos antitiroglobulina en un 18-40% de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado, que podría dar lugar a resultados falsos negativos en la determinación sérica de Tg. Por lo tanto, es necesaria la determinación tanto de anticuerpos antitiroglobulina como de Tg.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo de la administración de Thyrogen en pacientes de edad avanzada de alto riesgo que tienen cardiopatía (p. ej.: cardiopatía valvular, miocardiopatía, enfermedad arterial coronaria y taquiarritmia anterior o actual, incluyendo fibrilación atrial) y no se han sometido a tiroidectomía.

Se sabe que Thyrogen produce una elevación transitoria pero significativa de la concentración de la hormona tiroidea en el suero cuando se administra a pacientes que todavía tienen una cantidad sustancial de tejido tiroideo in situ. Por lo tanto, se debe tener precaución con los pacientes que tienen una cantidad residual significativa de tejido tiroideo.

Todavía no está disponible información a largo plazo sobre el uso de la dosis más baja de yodo radioactivo.

Efecto sobre el crecimiento y/o tamaño tumoral:

En pacientes con cáncer de tiroides, se han notificado varios casos de estimulación del crecimiento tumoral durante la retirada del tratamiento con hormona tiroidea para procedimientos diagnósticos, que se han atribuido a la elevación prolongada de los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Hay una posibilidad teórica de que Thyrogen, al igual que la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, pueda estimular el crecimiento del tumor. No se han notificado casos de crecimiento tumoral en los ensayos clínicos con tirotropina alfa, la cual produce un incremento a corto plazo en los niveles de TSH en suero.

Debido a la elevación de los niveles de TSH después de la administración de Thyrogen, los pacientes con cáncer de tiroides metastásico, en particular en espacios limitados como el cerebro, la médula espinal y órbita o enfermedad infiltrante en el cuello, pueden experimentar edema local o hemorragia focal en el lugar donde se encuentran dichas metástasis dando como resultado un aumento del tamaño del tumor. Esto podría provocar síntomas agudos, que dependen de la ubicación anatómica del tejido. Por ejemplo, se ha producido hemiplejía, hemiparesia y pérdida de la visión en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. Se han comunicado casos de edema laríngeo, dificultad respiratoria que requiere traqueotomía y dolor en el lugar de la metástasis después de la administración de Thyrogen. Se recomienda considerar la posibilidad de utilizar un tratamiento previo con corticosteroides en aquellos pacientes en los que el crecimiento del tumor local pudiera afectar a estructuras anatómicas vitales.

Información importante sobre algunos de los componentes de Thyrogen:
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Consideraciones Posteriores a la Administración de Thyrogen:

En los estudios clínicos realizados, la combinación de gammagrafía corporal total y análisis de tiroglobulina después de la administración de Thyrogen aumenta la tasa de detección de restos de tejido tiroideo o cáncer en comparación con cualquiera de las dos pruebas diagnósticas por separado. Como sucede con otras modalidades diagnósticas, falsos negativos pueden presentarse con Thyrogen. Si persiste un alto grado de sospecha de presencia de enfermedad metastásica, debe plantearse la necesidad de realizar después del retiro una GCT y un análisis de Tg confirmatorios.

Pruebas de Laboratorio Útiles en el Monitoreo de los Pacientes:

No hay pruebas específicas que estén indicadas para el monitoreo rutinario de los pacientes con cáncer de tiroides que han recibido Thyrogen. Por ejemplo, no se recomienda el análisis de rutina de la TSH sérica, ya que puede causar confusión en algunos profesionales que están acostumbrados a ver niveles séricos de TSH mayores de 25 $\mu\text{U/mL}$ en pacientes hipotiroideos con cáncer. Por supuesto, después de la administración de Thyrogen, los niveles séricos de TSH de los pacientes pueden caer por debajo de esos niveles varios días después de la inyección, pero sin menoscabar la utilidad de Thyrogen en la indicación de cáncer.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir Vehículos y Utilizar Maquinaria Pesada:
Ninguna de la cual se tenga conocimiento en el presente.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad y Deterioro de la Fertilidad:

No se han realizado estudios de toxicidad a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico de Thyrogen. Thyrogen no resultó mutagénico en el ensayo de mutación inversa en bacterias. No se han realizado estudios con Thyrogen para evaluar los efectos sobre la fertilidad.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No se sabe si Thyrogen puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas ni si puede afectar la capacidad reproductora.

Debido a la exposición consecuente del feto a una dosis alta de yodo radiactivo, el uso de Thyrogen no está recomendado en el embarazo. Thyrogen debe ser usado con precaución cuando se administre a mujeres embarazadas.

Trabajo de parto y alumbramiento:

No se tiene conocimiento. No ha sido investigado ni informado.

Lactancia:

No se sabe si el fármaco se excreta en la leche humana. Debe tenerse precaución cuando se administre Thyrogen a mujeres que estén amamantando.

Empleo en pediatría:

No se ha establecido en ensayos clínicos ni la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 18 años.

Empleo en geriatría:

Los resultados de los ensayos controlados indican que no hay diferencias en la seguridad y la eficacia de Thyrogen entre los pacientes adultos menores de 65 años y los de más de 65 años.

En los casos de pacientes de edad avanzada de alto riesgo con tumores de tiroides funcionales y/o en pacientes con cardiopatía (p. ej., valvulopatía, miocardiopatía, coronariopatía y taquiarritmia previa o presente) a quienes se administre Thyrogen, debe realizarse una evaluación minuciosa de la relación riesgo/beneficio.

Empleo en insuficiencia renal:

No se han identificado el/los órgano/s encargados de la depuración de rhTSH en el humano, pero los estudios de TSH hipofisiaria sugieren la participación del hígado y los riñones. Información proveniente de seguimiento post comercialización, así como información publicada, sugieren que la eliminación de Thyrogen es significativamente más lenta en enfermedad renal terminal dependiente de diálisis (IRC, ESRD por sus siglas en inglés), lo que resulta en una

elevación prolongada de los niveles de TSH. Los pacientes con IRC que reciben Thyrogen pueden tener niveles marcadamente elevados de TSH por hasta dos semanas después del tratamiento, lo cual puede conducir al aumento del riesgo de dolores de cabeza y náuseas. No hay estudios de esquemas alternativos de dosis de Thyrogen para pacientes con IRC que sirvan como guía de reducción de dosis en esta población.

En pacientes con insuficiencia renal significativa, el especialista en medicina nuclear debe escoger cuidadosamente la dosis de ¹³¹I.

Reacciones adversas:

Los datos de reacciones adversas derivan de la vigilancia poscomercialización y de los estudios clínicos.

Los porcentajes que figuran en la tabla 3 muestran las reacciones adversas sufridas por 481 pacientes con cáncer de tiroides que participaron en los estudios clínicos de la indicación diagnóstica de Thyrogen.

El perfil de seguridad de los pacientes que recibieron Thyrogen como complemento del tratamiento con yodo radiactivo para la ablación de restos tiroideos, y que habían sido sometidos a una tiroidectomía debido a un cáncer de tiroides bien diferenciado, no mostró diferencia del de aquellos pacientes que recibieron Thyrogen para fines diagnósticos.

Los efectos adversos reportados más comunes (> 5%) en los ensayos clínicos fueron náusea (11,9%) y dolor de cabeza (7,3%). Se reportaron reacciones al medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes en los ensayos combinados que se resumen abajo. En algunos estudios, el mismo paciente puede haber participado en ambos estudios, la fase Eutiroidea (Thyrogen) y la fase Hipotiroidea (retiro).

Tabla 3. Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento*
Durante la Fase Eutiroidea en Todos los Ensayos Clínicos ($\geq 1\%$)

Término elegido	Fase eutiroidea 481 Pacientes n (%)
Evento adverso según MedDRA	
Reacciones adversas muy comunes ($\geq 10\%$)	
Náusea	57 (11,9)
Reacciones adversas comunes ($\geq 1\%$ y < 10%)	
Dolor de cabeza	35 (7,3)
Fatiga	16 (3,3)
Vómitos	14 (2,9)
Mareos	12 (2,5)
Parestesia	8 (1,7)
Astenia	7 (1,5)
Diarrea	6 (1,2)

*** Reacción adversa al medicamento se refiere a las experiencias adversas que fueron determinadas por el profesional médico y/o el patrocinador, tener una relación causal.**

La administración de Thyrogen puede causar síntomas transitorios (< 48 horas) similares a los de la gripe (también llamados síntomas pseudogripales), que pueden incluir fiebre (> 38 °C), sensación de frío/escalofríos, mialgia/artralgia, fatiga/astenia/malestar, dolor de cabeza (no focal) y sensación de frío.

En los estudios clínicos, en el ámbito poscomercialización y en los programas especiales de tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada ha habido informes muy poco frecuentes de manifestaciones de hipersensibilidad a Thyrogen: urticaria, sarpullido, prurito, rubefacción y signos y síntomas respiratorios.

Después del tratamiento con Thyrogen podría producirse un crecimiento de los restos de tejido tiroideo o de las metástasis. Esto podría provocar síntomas agudos, que dependen de la ubicación anatómica del tejido; por ejemplo, se han producido hemiplejia, hemiparesia y pérdida de la visión en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. También ha habido, después de la administración de Thyrogen, informes de dolor por edema laríngeo en el sitio de la metástasis y distrés respiratorio que requirió de traqueotomía. En pacientes en quienes la expansión del tumor local pueda comprometer estructuras anatómicas vitales, se recomienda considerar la utilización de un tratamiento previo con corticosteroides.

Los datos de farmacovigilancia sobre las reacciones adversas al fármaco en pacientes que recibieron Thyrogen como tratamiento complementario para la ablación de restos de tejido tiroideo con iodo radioactivo que se sometieron a una tiroidectomía debido a un cáncer de tiroides bien diferenciado y de pacientes que recibieron Thyrogen para fines diagnósticos, no difieren de los datos sobre las reacciones adversas al fármaco observadas en los ensayos clínicos. Éstas incluyen dolor de cabeza, fatiga, vómitos, mareos, parestesia, astenia y diarrea.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas y otras Formas de Interacción:

Interacciones Fármaco/Fármaco:

No se han realizado estudios formales de interacción entre Thyrogen y otros fármacos. En los estudios clínicos no se observaron interacciones entre Thyrogen y las hormonas tiroideas triiodotironina (T3) y tiroxina (T4) al administrarlos simultáneamente.

El empleo de Thyrogen permite la gammagrafía con yodo radiactivo cuando los pacientes se encuentran eutiroideos en tratamiento con T3 y/o T4. Los datos sobre la cinética con yodo radiactivo indican que su depuración es aproximadamente un 50% mayor en estado eutiroideo que en estado hipotiroideo, cuando la función renal se encuentra disminuida, lo que da lugar a una menor retención del yodo radiactivo al momento de la gammagrafía. Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la actividad de yodo radiactivo que va a usarse en la gammagrafía.

Interacciones Fármaco/Alimentos:

Ninguna conocida.

Incompatibilidades Farmacéuticas:

Ninguna conocida. El material de inyección no debe mezclarse con otras sustancias.

Interacciones Fármaco/Análisis Clínicos:

En los estudios clínicos, la referencia para determinar si los pacientes tenían restos tiroideos o cáncer fue una Tg $\geq 2,0$ ng/mL en la fase hipotiroidea y/o una gammagrafía (ya sea diagnóstica o postratamiento) en la fase hipotiroidea. En este análisis se evaluó si la realización de una prueba de Tg luego de la administración de Thyrogen mejoraba la sensibilidad diagnóstica del análisis de Tg en pacientes con Tg negativa en TSHT, usando un umbral de corte de 2,0 ng/mL. Debe tenerse en cuenta que los niveles de Tg con Thyrogen son en general menores que los niveles de Tg en la fase hipotiroidea y, por tanto, cuando los médicos usen Thyrogen, es posible que tengan que usar un umbral de corte de Tg menor que el que utilizarían con una Tg en la fase hipotiroidea.

El uso de Thyrogen permite la realización de gammagrafías con yodo radiactivo mientras los pacientes están eutiroides con T3 y/o T4. Los datos de cinética del yodo radiactivo indican que su depuración es aproximadamente un 50% mayor en la fase eutiroides que en la hipotiroidea, lo que da lugar a una menor retención corporal del yodo radiactivo al momento de la gammagrafía. Esta diferencia en la depuración del yodo radiactivo está causada por la disminución de la función renal en la fase hipotiroidea.

Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la actividad del yodo radiactivo que va a utilizarse para la gammagrafía.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y modo de administración:

El esquema posológico recomendado es de dos dosis de 0,9 mg de tirotropina alfa administradas exclusivamente mediante inyección intramuscular, en intervalos de 24 horas (0,9 mg IM cada 24 horas x 2 dosis).

Luego de la reconstitución con 1,2 mL de agua estéril inyectable, se administra 1,0 mL de solución (0,9 mg de tirotropina alfa) mediante inyección intramuscular en la nalga.

El polvo debe ser reconstituido inmediatamente antes de su uso. Cada vial de Thyrogen está previsto para un solo uso.

Después de la reconstitución, y antes de su uso, cada vial debe ser inspeccionado visualmente en busca de materia particulada o decoloración. No se debe utilizar ningún vial que muestre materia particulada o decoloración.

Para la gammagrafía con yodo radiactivo o el tratamiento de ablación del remanente, el yodo radioactivo debe ser administrado 24 horas después de la última inyección de Thyrogen. La gammagrafía de diagnóstico deberá realizarse 48 horas después de la administración del yodo radiactivo, mientras que la gammagrafía postratamiento puede demorarse algunos días adicionales para permitir que disminuya la actividad de fondo.

Para la gammagrafía diagnóstica con yodo radiactivo y Thyrogen se recomiendan los siguientes parámetros, que fueron los utilizados en los estudios clínicos:

- Debe utilizarse una actividad de diagnóstico de 4 mCi (148 mBq) de yodo radiactivo (^{131}I).
- Las gammagrafías corporales totales deben obtenerse durante un plazo mínimo de 30 minutos y/o deben contener un mínimo de 140.000 conteos.
- Para imágenes únicas (*spot*) de zonas corporales, el tiempo de exposición debe ser de 10 a 15 minutos o menor, si se alcanza antes el número mínimo de conteos (es decir, 60.000 para una cámara de gran campo visual, 35.000 conteos para una de campo visual pequeño).

En cuanto a la selección de la dosis apropiada de ^{131}I para la ablación de restos, sírvase consultar

Consideraciones previas a la administración de thyrogen.

Para el análisis de la tiroglobulina (Tg) sérica, la muestra de suero deberá obtenerse 72 horas después de la última inyección de Thyrogen.

Vía de Administración: Intramuscular (IM)

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

En cuanto al inserto, la Sala considera que debe incluirse en el ítem de Precaciones y Advertencias lo relacionado con “Riesgo de accidente cerebrovascular especialmente en mujeres jóvenes”

3.1.3.11. LANTUS® 100 U/mL

Expediente : 19914312/19914262
Radicado : 2015136693
Fecha : 20/10/2015
Interesado : sanofi-aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Composición: Cada mL contiene 100 U de insulina glargina (HOE 901)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Presentaciones comerciales: Cartuchos de 3 ml, Viales por 10ml

Indicaciones: Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: Lantus® no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

En general, la terapia con insulina requiere de habilidades adecuadas de auto manejo de la diabetes, incluyendo el monitoreo de la glucosa, una apropiada técnica de inyección y manejo de la hipo o hiperglucemia. Los pacientes deben ser educados en cuanto a los procedimientos de auto-manejo. Adicionalmente, los pacientes deben ser instruidos acerca del manejo de situaciones especiales tales como aplicación de dosis inadecuadas u olvido de dosis, administración accidental o un incremento en la dosis de insulina, ingesta inadecuada de alimentos u omisión de las comidas. El alcance de la participación del paciente en el manejo de su diabetes es variable y en general es determinada por el médico.

El tratamiento con insulina requiere constantemente estar alerta ante la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos a En general, la terapia con insulina requiere de habilidades adecuadas de auto manejo de la diabetes, incluyendo el monitoreo de la glucosa, una apropiada técnica de inyección y manejo de la hipo o hiperglucemia. Los pacientes deben ser educados en cuanto a los

– En pacientes que reciben tratamiento concomitante con algunos otros medicamentos. Tales situaciones pueden tener como resultado una hipoglucemia severa (y posiblemente una pérdida de conciencia) antes de que el paciente esté consciente de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retardar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se presentan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, debe considerarse la posibilidad de episodios recurrentes y no reconocidos de hipoglucemia, especialmente nocturnos.

El cumplimiento del paciente con la dosificación y el régimen dietético, la administración correcta de insulina y la conciencia de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren monitoreo particularmente riguroso y pueden indicar la necesidad de un ajuste de la dosis. Estos incluyen:

- Cambio en el área de la inyección
- Incremento en sensibilidad a la insulina (mediante, por ejemplo, la remoción de factores de estrés)
- Ejercicio físico inusual, incrementado o prolongado
- Enfermedad intercurrente (como, por ejemplo, vómito o diarrea)
- Inadecuada ingesta de alimentos
- Consumo de alcohol
- Ciertos desórdenes endocrinos descompensados
- Tratamiento concomitante con ciertos medicamentos.

En pacientes con compromiso renal, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la reducción del metabolismo de la insulina. En el anciano, el deterioro progresivo de la función renal puede conducir a una reducción constante de los requerimientos de insulina.

En los pacientes con compromiso hepático severo, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la capacidad reducida para la gluconeogénesis y la reducción del metabolismo de la insulina.

La hipoglucemia en general puede corregirse mediante la ingesta de carbohidratos. Dado que la acción correctiva inicial debe tomarse de inmediato, los pacientes deberían tener consigo un mínimo de 20 gramos de carbohidratos en todo momento.

- Enfermedades intercurrentes

Las enfermedades intercurrentes requieren un intenso monitoreo metabólico. En muchos casos están indicadas pruebas de orina para cetonas, y a menudo es necesario ajustar

la dosis de insulina. Frecuentemente se aumenta el requerimiento de insulina. Los pacientes con diabetes tipo 1 deben continuar consumiendo con regularidad al menos una pequeña cantidad de carbohidratos, aún si sólo son capaces de comer poca comida o no son capaces de comer, o están vomitando, etc., y nunca deben omitir la insulina del todo.

- Dispositivos para ser utilizados con cartuchos de Lantus

Los cartuchos de Lantus sólo deben utilizarse con los dispositivos siguientes: AutoPen® ó KlikStar® y no deben ser utilizados con cualquier otro dispositivo reutilizable, dado que la exactitud de dosificación sólo se ha establecido con estos dispositivos.

Reacciones adversas:

Hipoglucemia:

La hipoglucemia, en general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina, puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina.

Como con todas las insulinas, los episodios severos de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden conducir a daño neurológico. Los episodios prolongados o severos de hipoglucemia pueden ser amenazantes para la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, cuanto mayor y más rápido sea el descenso de la glucosa en sangre, más marcados son el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

Ojos:

Un cambio marcado en el control glucémico puede causar deterioro visual transitorio debido a alteración temporal de la turgencia y el índice refractivo de los cristalinos.

Un buen control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, como para todos los regímenes insulínicos, la intensificación de la terapia con insulina con una mejoría abrupta del control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

En los pacientes con retinopatía proliferativa, particularmente si no es tratada con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos severos pueden tener como resultado una amaurosis transitoria.

Lipodistrofia:

Igual que con cualquier terapia insulínica, en el sitio de la inyección puede presentarse lipodistrofia que demore la absorción local de la insulina. En los estudios clínicos, en regímenes que incluyeron Lantus®, se observó lipohipertrofia entre el 1% y el 2% de los pacientes, mientras que la lipoatrofia fue poco común. La rotación continua del sitio de

inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o a prevenir estas reacciones.

Sitio de la inyección y reacciones alérgicas:

En los estudios clínicos, en los regímenes que incluyeron Lantus®, se observaron reacciones en el sitio de la inyección entre el 3% y el 4% de los pacientes. Tales reacciones incluyeron enrojecimiento, dolor, prurito, pápulas, edema o inflamación. La mayoría de las reacciones menores a las insulinas en el sitio de la inyección usualmente se resuelven entre unos pocos días y unas pocas semanas.

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Tales reacciones a la insulina (incluyendo a la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, estar asociadas con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y choque, y pueden amenazar la vida.

Otras reacciones:

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En los estudios clínicos, los anticuerpos que reaccionan en forma cruzada con la insulina humana y la insulina glargina se observaron tanto en los grupos de tratamiento con insulina NPH como en los de insulina glargina con incidencia similar. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos a la insulina puede requerir ajuste de la dosis de insulina con el fin de corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia.

La insulina puede causar, en casos raros, retención de sodio y edema, particularmente si un pobre control metabólico previo es mejorado mediante una terapia insulínica intensiva.

Se han reportado errores en la medicación en los cuales otras insulinas, particularmente insulinas de acción corta, se han administrado accidentalmente en lugar de la insulina glargina.

Interacciones:

Varias sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden requerir un ajuste de la dosis de Lantus® y, particularmente un monitoreo riguroso.

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden incrementar el efecto reductor de la glucosa en sangre y la susceptibilidad a la hipoglucemia: agentes antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la MAO, pentoxifilina, propoxifeno, y antibióticos sulfonamídicos.

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden disminuir el efecto reductor de la glucosa en sangre: corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos, (como, por ejemplo, adrenalina, salbutamol o terbutalina) glucagón, isoniazida, derivados de la fenotiazina, estrógenos y progestágenos (como, por ejemplo, en los anticonceptivos orales), somatropina, hormonas tiroideas, inhibidores de proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (como, por ejemplo, olanzapina y clozapina).

Betabloqueadores, clonidina, sales de litio y alcohol pueden tanto potenciar como debilitar el efecto reductor de la glucosa en sangre de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, la cual algunas veces puede ser seguida por hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de productos medicinales simpaticolíticos tales como betabloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina, pueden reducirse o desaparecer los signos de contrarregulación adrenérgica.

Dosificación y Grupo Etario:

Generalidades:

Lantus® contiene insulina glargina, que es análogo recombinante de la insulina humana, equipotente a la insulina humana. Tiene un perfil reductor de la glucosa carente de picos con una duración de acción prolongada.

Lantus® se administra por vía subcutánea una vez al día. Puede administrarse en cualquier momento del día, sin embargo, debe administrarse a la misma hora cada día.

Los niveles deseados de glucosa sanguínea así como las dosis y el momento de administración de los medicamentos antidiabéticos deben ser determinados y ajustados individualmente.

Puede requerirse ajuste de la dosis si, por ejemplo, el peso del paciente o su estilo de vida cambian, o cuando se modifica el momento de administración de la insulina o cuando otras circunstancias incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia o la hiperglucemia. Cualquier modificación de la dosis de insulina deberá realizarse con precaución y sólo bajo supervisión médica.

Lantus® no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El tratamiento de elección en este caso es una insulina de acción corta intravenosa.

En regímenes de inyección basal-bolos, usualmente se administra 40-60% de la dosis diaria como insulina glargina para cubrir los requerimientos basales de insulina.

La dosificación de la insulina glargina debe ajustarse individualmente. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Lantus® también puede administrarse conjuntamente con medicamentos antidiabéticos orales.

En un estudio clínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibían antidiabéticos orales, la terapia combinada se inició con una dosis de insulina glargina de 10 UI una vez al día y el régimen de tratamiento se ajustó posteriormente en forma individual.

La monitorización de la glucosa sanguínea se recomienda en todos los pacientes con diabetes.

- Transferencia de otras insulinas a Lantus®

Quando se cambia de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia u otra de acción prolongada a un régimen con Lantus®, la cantidad y el momento de administración de la insulina de acción corta o del análogo de insulina de acción rápida o la dosis de cualquier medicamento antidiabético oral puede requerir ajustes.

En los estudios clínicos, cuando los pacientes se transfirieron de insulina NPH o ultralenta una vez al día a Lantus® una vez al día, la dosis inicial usualmente no se modificó (cantidad de Unidades Internacionales, UI, de Lantus® por día, igual a UI de insulina NPH).

En los estudios cuando los pacientes se transfirieron de insulina NPH dos veces al día a Lantus® una vez al día al momento de acostarse, para reducir el riesgo de hipoglucemia, la dosis inicial (UI), usualmente se redujo en aproximadamente un 20% (comparada con el total de UI diarias de insulina NPH) y se ajustó luego con base en la respuesta del paciente.

Durante la transferencia y en las semanas iniciales subsiguientes, se recomienda un programa riguroso de monitoreo metabólico bajo supervisión médica. Como sucede con todos los análogos de insulina, esto es particularmente cierto para los pacientes que, debido a anticuerpos contra la insulina humana, requieren dosis elevadas de insulina y pueden experimentar una marcada mejoría de la respuesta a la insulina con insulina glargina.

Con el mejor control metabólico y el resultante incremento de la sensibilidad a la insulina (reducción de los requerimientos de insulina) pueden hacerse necesarios ajustes adicionales de la dosis de Lantus® y de las otras insulinas o medicamentos antidiabéticos orales en el régimen.

- Mezcla / dilución

Lantus® no debe mezclarse con ninguna otra insulina. Mezclarlo puede cambiar el perfil tiempo / acción de Lantus® y causar su precipitación.

Lantus® no debe ser diluido. La dilución puede cambiar el perfil tiempo / acción de Lantus®.

Poblaciones especiales:

- **Uso Pediátrico**

Lantus® se puede administrar a niños ≥ 2 años de edad. La administración en niños < 1 año no ha sido estudiada.

- **Uso Geriátrico:**

En pacientes ancianos con diabetes, se recomienda que la dosis inicial, los incrementos en la dosis y la dosis de mantenimiento sean conservadoras para evitar las reacciones de hipoglucemia. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos.

Vía de Administración: Solución 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 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 recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

Indicaciones: Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: Lantus® no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

En general, la terapia con insulina requiere de habilidades adecuadas de auto manejo de la diabetes, incluyendo el monitoreo de la glucosa, una apropiada técnica de inyección y manejo de la hipo o hiperglucemia. Los pacientes deben ser educados en cuanto a los procedimientos de auto-manejo. Adicionalmente, los pacientes deben ser instruidos acerca del manejo de situaciones especiales tales como aplicación de dosis inadecuadas u olvido de dosis, administración accidental o un incremento en la dosis de insulina, ingesta inadecuada de alimentos u omisión de las comidas. El alcance de la participación del paciente en el manejo de su diabetes es variable y en general es determinada por el médico.

El tratamiento con insulina requiere constantemente estar alerta ante la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos a En general, la terapia con insulina requiere de habilidades adecuadas de auto manejo de la diabetes, incluyendo el monitoreo de la glucosa, una apropiada técnica de inyección y manejo de la hipo o hiperglucemia. Los pacientes deben ser educados en cuanto a los procedimientos de auto-manejo. Adicionalmente, los pacientes deben ser instruidos acerca del manejo de situaciones especiales tales como aplicación de dosis inadecuadas u olvido de dosis, administración accidental o un incremento en la dosis de insulina, ingesta inadecuada de alimentos u omisión

de las comidas. El alcance de la participación del paciente en el manejo de su diabetes es variable y en general es determinada por el médico.

El tratamiento con insulina requiere constantemente estar alerta ante la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos a seguir en caso de que ocurran eventos de hiper o hipoglucemia o en caso de sospecha de los mismos, así como conocer cuándo informar al médico.

En caso de control insuficiente de la glucosa o una tendencia a episodios de hiper o hipoglucemia, el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, el sitio de inyección y la técnica apropiada de inyección, el manejo del dispositivo para la inyección y todos los factores relevantes deben ser revisados antes de considerar un ajuste en la dosis.

- **Hipoglucemia**

El momento en que se presenta la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas usadas y puede, por tanto, cambiar cuando se cambia el régimen de tratamiento.

Como con todas las insulinas, debe ejercerse particular precaución, y se recomienda monitoreo intensivo de la glucosa sanguínea, en los pacientes en quienes los episodios de hipoglucemia pueden ser de particular relevancia clínica, tales como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia) así como en los pacientes con retinopatía proliferativa, particularmente si no han sido tratados con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria posterior a la hipoglucemia).

En un estudio clínico, los síntomas de hipoglucemia o la respuesta contra reguladora hormonal fueron similares después de insulina glargina intravenosa y de insulina humana, tanto en voluntarios sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Sin embargo, bajo ciertas condiciones, como sucede con todas las insulinas, los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o estar ausentes, por ejemplo:

- En quienes el control glucémico se mejora notablemente
- En quienes la hipoglucemia se desarrolla gradualmente
- En pacientes ancianos
- En quienes presentan neuropatía autonómica
- En pacientes con larga historia de diabetes
- En pacientes con enfermedad psiquiátrica
- En pacientes que reciben tratamiento concomitante con algunos otros medicamentos.

Tales situaciones pueden tener como resultado una hipoglucemia severa (y posiblemente una pérdida de conciencia) antes de que el paciente esté consciente de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retardar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se presentan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, debe considerarse la posibilidad de episodios recurrentes y no reconocidos de hipoglucemia, especialmente nocturnos.

El cumplimiento del paciente con la dosificación y el régimen dietético, la administración correcta de insulina y la conciencia de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren monitoreo particularmente riguroso y pueden indicar la necesidad de un ajuste de la dosis. Estos incluyen:

- Cambio en el área de la inyección
- Incremento en sensibilidad a la insulina (mediante, por ejemplo, la remoción de factores de estrés)
- Ejercicio físico inusual, incrementado o prolongado
- Enfermedad intercurrente (como, por ejemplo, vómito o diarrea)
- Inadecuada ingesta de alimentos
- Consumo de alcohol
- Ciertos desórdenes endocrinos descompensados
- Tratamiento concomitante con ciertos medicamentos.

En pacientes con compromiso renal, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la reducción del metabolismo de la insulina. En el anciano, el deterioro progresivo de la función renal puede conducir a una reducción constante de los requerimientos de insulina.

En los pacientes con compromiso hepático severo, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la capacidad reducida para la gluconeogénesis y la reducción del metabolismo de la insulina.

La hipoglucemia en general puede corregirse mediante la ingesta de carbohidratos. Dado que la acción correctiva inicial debe tomarse de inmediato, los pacientes deberían tener consigo un mínimo de 20 gramos de carbohidratos en todo momento.

- **Enfermedades intercurrentes**

Las enfermedades intercurrentes requieren un intenso monitoreo metabólico. En muchos casos están indicadas pruebas de orina para cetonas, y a menudo es necesario ajustar la dosis de insulina. Frecuentemente se aumenta el requerimiento de insulina. Los pacientes con diabetes tipo 1 deben continuar consumiendo con regularidad al menos una pequeña cantidad de carbohidratos, aún si sólo son capaces de comer poca comida o no son capaces de comer, o están vomitando, etc., y nunca deben omitir la insulina del todo.

- **Dispositivos para ser utilizados con cartuchos de Lantus**

Los cartuchos de Lantus sólo deben utilizarse con los dispositivos siguientes: AutoPen® ó ClikStar® y no deben ser utilizados con cualquier otro dispositivo reutilizable, dado que la exactitud de dosificación sólo se ha establecido con estos dispositivos.

Reacciones adversas:

Hipoglucemia:

La hipoglucemia, en general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina, puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina.

Como con todas las insulinas, los episodios severos de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden conducir a daño neurológico. Los episodios prolongados o severos de hipoglucemia pueden ser amenazantes para la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, cuanto mayor y más rápido sea el descenso de la glucosa en sangre, más marcados son el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

Ojos:

Un cambio marcado en el control glucémico puede causar deterioro visual transitorio debido a alteración temporal de la turgencia y el índice refractivo de los cristalinos.

Un buen control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, como para todos los regímenes insulínicos, la intensificación de la terapia con insulina con una mejoría abrupta del control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

En los pacientes con retinopatía proliferativa, particularmente si no es tratada con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos severos pueden tener como resultado una amaurosis transitoria.

Lipodistrofia:

Igual que con cualquier terapia insulínica, en el sitio de la inyección puede presentarse lipodistrofia que demore la absorción local de la insulina. En los estudios clínicos, en regímenes que incluyeron Lantus®, se observó lipohipertrofia entre el 1% y el 2% de los pacientes, mientras que la lipoatrofia fue poco común. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o a prevenir estas reacciones.

Sitio de la inyección y reacciones alérgicas:

En los estudios clínicos, en los regímenes que incluyeron Lantus®, se observaron reacciones en el sitio de la inyección entre el 3% y el 4% de los pacientes. Tales reacciones incluyeron enrojecimiento, dolor, prurito, pápulas, edema o inflamación. La mayoría de las reacciones menores a las insulinas en el sitio de la inyección usualmente se resuelven entre unos pocos días y unas pocas semanas.

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Tales reacciones a la insulina (incluyendo a la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, estar asociadas con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y choque, y pueden amenazar la vida.

Otras reacciones:

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En los estudios clínicos, los anticuerpos que reaccionan en forma cruzada con la insulina humana y la insulina glargina se observaron tanto en los grupos de tratamiento con insulina NPH como en los de insulina glargina con incidencia similar. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos a la insulina puede requerir ajuste de la dosis de insulina con el fin de corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia.

La insulina puede causar, en casos raros, retención de sodio y edema, particularmente si un pobre control metabólico previo es mejorado mediante una terapia insulínica intensiva.

Se han reportado errores en la medicación en los cuales otras insulinas, particularmente insulinas de acción corta, se han administrado accidentalmente en lugar de la insulina glargina.

Interacciones:

Varias sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden requerir un ajuste de la dosis de Lantus® y, particularmente un monitoreo riguroso.

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden incrementar el efecto reductor de la glucosa en sangre y la susceptibilidad a la hipoglucemia: agentes antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la MAO, pentoxifilina, propoxifeno, y antibióticos sulfonamídicos.

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden disminuir el efecto reductor de la glucosa en sangre: corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos, (como, por ejemplo, adrenalina, salbutamol o terbutalina) glucagón, isoniazida, derivados de la fenotiazina, estrógenos y progestágenos (como, por ejemplo, en los anticonceptivos orales), somatropina, hormonas tiroideas, inhibidores de proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (como, por ejemplo, olanzapina y clozapina).

Betabloqueadores, clonidina, sales de litio y alcohol pueden tanto potenciar como debilitar el efecto reductor de la glucosa en sangre de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, la cual algunas veces puede ser seguida por hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de productos medicinales simpaticolíticos tales como betabloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina, pueden reducirse o desaparecer los signos de contrarregulación adrenérgica.

Dosificación y Grupo Etario:

Generalidades:

Lantus® contiene insulina glargina, que es análogo recombinante de la insulina humana, equipotente a la insulina humana. Tiene un perfil reductor de la glucosa carente de picos con una duración de acción prolongada.

Lantus® se administra por vía subcutánea una vez al día. Puede administrarse en cualquier momento del día, sin embargo, debe administrarse a la misma hora cada día.

Los niveles deseados de glucosa sanguínea así como las dosis y el momento de administración de los medicamentos antidiabéticos deben ser determinados y ajustados individualmente.

Puede requerirse ajuste de la dosis si, por ejemplo, el peso del paciente o su estilo de vida cambian, o cuando se modifica el momento de administración de la insulina o cuando otras circunstancias incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia o la hiperglucemia. Cualquier modificación de la dosis de insulina deberá realizarse con precaución y sólo bajo supervisión médica.

Lantus® no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El tratamiento de elección en este caso es una insulina de acción corta intravenosa.

En regímenes de inyección basal-bolos, usualmente se administra 40-60% de la dosis diaria como insulina glargina para cubrir los requerimientos basales de insulina.

La dosificación de la insulina glargina debe ajustarse individualmente. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Lantus® también puede administrarse conjuntamente con medicamentos antidiabéticos orales.

En un estudio clínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibían antidiabéticos orales, la terapia combinada se inició con una dosis de insulina glargina de 10 UI una vez al día y el régimen de tratamiento se ajustó posteriormente en forma individual.

La monitorización de la glucosa sanguínea se recomienda en todos los pacientes con diabetes.

- **Transferencia de otras insulinas a Lantus®**

Cuando se cambia de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia u otra de acción prolongada a un régimen con Lantus®, la cantidad y el momento de administración de la insulina de acción corta o del análogo de insulina de acción rápida o la dosis de cualquier medicamento antidiabético oral puede requerir ajustes.

En los estudios clínicos, cuando los pacientes se transfirieron de insulina NPH o ultralenta una vez al día a Lantus® una vez al día, la dosis inicial usualmente no se modificó (cantidad de Unidades Internacionales, UI, de Lantus® por día, igual a UI de insulina NPH).

En los estudios cuando los pacientes se transfirieron de insulina NPH dos veces al día a Lantus® una vez al día al momento de acostarse, para reducir el riesgo de hipoglucemia, la dosis inicial (UI), usualmente se redujo en aproximadamente un 20% (comparada con el total de UI diarias de insulina NPH) y se ajustó luego con base en la respuesta del paciente.

Durante la transferencia y en las semanas iniciales subsiguientes, se recomienda un programa riguroso de monitoreo metabólico bajo supervisión médica. Como sucede con todos los análogos de insulina, esto es particularmente cierto para los pacientes que, debido a anticuerpos contra la insulina humana, requieren dosis elevadas de insulina y pueden experimentar una marcada mejoría de la respuesta a la insulina con insulina glargina.

Con el mejor control metabólico y el resultante incremento de la sensibilidad a la insulina (reducción de los requerimientos de insulina) pueden hacerse necesarios

ajustes adicionales de la dosis de Lantus® y de las otras insulinas o medicamentos antidiabéticos orales en el régimen.

- **Mezcla / dilución**

Lantus® no debe mezclarse con ninguna otra insulina. Mezclarlo puede cambiar el perfil tiempo / acción de Lantus® y causar su precipitación.

Lantus® no debe ser diluido. La dilución puede cambiar el perfil tiempo / acción de Lantus®.

Poblaciones especiales:

- **Uso Pediátrico**

Lantus® se puede administrar a niños ≥ 2 años de edad. La administración en niños < 1 año no ha sido estudiada.

- **Uso Geriátrico:**

En pacientes ancianos con diabetes, se recomienda que la dosis inicial, los incrementos en la dosis y la dosis de mantenimiento sean conservadoras para evitar las reacciones de hipoglucemia. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos.

Vía de Administración: Solución Inyectable

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.12. INFANRIX HEXA (DPTA - HEPB - IPV - HIB)

Expediente : 19905376
 Radicado : 2015098959
 Fecha : 31/07/2015
 Interesado : Glaxosmithkline Biologicals S.A.

Composición:

Toxoide Difterico 32,00000 DF 1 dosis de vacuna reconstituida de 0,5 mL
 Toxoide tetanico 32,00000 DF 1 dosis de vacuna reconstituida de 0,5 mL
 Toxoide pertusis 32,00000 DF 1 dosis de vacuna reconstituida de 0,5 mL
 Filamentos hemaglutinina (FHA) 32,00000 DF 1 dosis de vacuna reconstituida de 0,5 mL
 Pertactina 32,00000 DF 1 dosis de vacuna reconstituida de 0,5 mL
 Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante (proteína S) 32,00000 DF 1 dosis de vacuna reconstituida de 0,5 mL

Conjugado de polisacárido cápsular (PRP) de *Haemophilus influenzae* tipo b y toxoide tetánico 20 a 40 mcg, correspondientes a polisacárido cápsular purificado de Hib 32,00000 DF 1 dosis de vacuna reconstituida de 0,5 mL

Poliovirus tipo I inactivado (como antígeno D) 32,00000 DF 1 dosis de vacuna reconstituida de 0,5 mL

Poliovirus tipo II inactivado (como antígeno D) 32,00000 DF 1 dosis de vacuna reconstituida de 0,5 mL

Poliovirus tipo III inactivado (como antígeno D) 32,00000 DF 1 dosis de vacuna reconstituida de 0,5 mL

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable.

Indicaciones: Para la inmunización activa de todos los lactantes a partir de los dos meses de edad, frente a difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B, poliomielitis y *Haemophilus influenzae* tipo B. Puede darse también a infantes que han recibido una primera dosis de hepatitis B al nacimiento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes o residuos.

Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna antidiftérica, antitetánica, antitosferina, antihepatitis B, antipoliomielítica o vacuna Hib.

Infanrix Hexa® está contraindicada si el niño ha presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes a la vacunación previa con una vacuna con componente antitosferina. En estas circunstancias la vacunación antitosferina se debe discontinuar y la serie de vacunación debe continuarse con las vacunas antidiftérica-antitetánica, antihepatitis B, antipoliomielítica inactivada y Hib.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre la siguiente modificación al Registro Sanitario del producto de la referencia la cual consiste en:

Adición de Fabricante del Producto Terminado GlaxoSmithKline Biologicals - Francia, con domicilio en 637 Rue des Aulnois, Saint Amand Les Eaux, donde se realizan todas las actividades del proceso de fabricación del producto terminado de la referencia. Esta adición se realiza con el propósito de ampliar la capacidad productiva que tiene el sitio actualmente aprobado de fabricación en Bélgica.

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

Expediente : 20051113
Radicado : 2015098953
Fecha : 31/07/2015
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis de 0.5 mL contiene:

5 µg de polisacarido de *Neisseria meningitidis* grupo A*
5 µg de polisacarido de *Neisseria meningitidis* grupo C*
5 µg de Polisacarido de *Neisseria meningitidis* grupo W-135*
5 µg de Polisacarido de *Neisseria meningitidis* grupo Y *
*conjugados con proteína transportadora de toxoide tetánico 44 mcg –

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado Para Reconstituir A Solución Inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de personas a partir de los 12 meses de edad contra enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los serogrupos A, C, YYW 135 de neisseria meningitidis.

Contraindicaciones: Nimenrix® No debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la vacuna.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre la siguiente modificación al Registro Sanitario del producto de la referencia la cual consiste en:

Adición de Fabricante del Principio Activo GlaxoSmithKline Biologicals S.A., con domicilio en Parc de la Noire Epine-Rue Fleming 20, Wavre, B-1300, Belgica, donde se realizara la formulación del principio activo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.15. SYNFLORIX®

Expediente : 20004822
Radicado : 2015098955
Fecha : 31/07/2015
Interesado : Glaxosmithkline Biologicals S.A.

Composición:

1 µg de polisacarido Neumococcico serotipo 1 conjugado con proteína D proteína portadora

3 µg de polisacarido Neumococcico serotipo 4 conjugado con proteína D proteína portadora

1 µg de polisacarido Neumococcico serotipo 5 conjugado con proteína D proteína portadora

1 µg de polisacarido Neumococcico serotipo 6b conjugado con proteína D proteína portadora

1 µg de polisacarido Neumococcico serotipo 7f conjugado con proteína D proteína portadora

1 µg de polisacarido Neumococcico serotipo 9v conjugado con proteína D proteína portadora

1 µg de polisacarido Neumococcico serotipo 14 conjugado con proteína D proteína portadora

3 µg de polisacarido Neumococcico serotipo 18c conjugado con proteína portadora de toxoide tetánico

3 µg de polisacarido Neumococcico serotipo 19f conjugado con proteína portadora de toxoide diftérico

1 µg de polisacarido Neumococcico serotipo 23f conjugado con proteína D proteína portadora

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones : Inmunización activa de lactantes y niños a partir de las 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1,4,5,6B,7F,9V,14,18C,19F y 23F de streptococcus pneumoniae (incluyendo sepsis , meningitis, neumonía , bacteremia y otitis media aguda).

Contraindicaciones: synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre la siguiente modificación al Registro Sanitario del producto de la referencia la cual consiste en:

Adición de Fabricante del Principio Activo GlaxoSmithKline Biologicals, con domicilio en 637 Rue des Aulmois, Saint Amand Les Eaux- Francia, donde se realizarán las actividades de fabricación del producto terminado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.16. INFANRIX -IPV-HIB (DTPA-IPV+HIB)

Expediente : 230249
 Radicado : 2015098949
 Fecha : 31/07/2015
 Fecha CR : 07/10/2015
 Interesado : GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Composición:

Toxoide pertussis 25 µg
 Hemaglutinina filamentosa (FHA) 25 µg
 Pertactina (69 kda proteína de la membrana externa), adsorbida en sales de aluminio (bajo suspensión de hidróxido de aluminio) 8 µg
 Toxoide difterico (DT), (no menos de...) 30 µg
 Toxoide tetánico (TT), (no menos de...) 40 µg
 Virus inactivado de polio tipo 1, (mahoney semilla) 40 µg
 Virus inactivado de polio tipo 2 (mef-1 semilla) 8 µg
 Virus inactivado de polio tipo 3 (sankett semilla) 32 µg

Conjugado de polisacárido cápsular purificado de HIV (*Haemophilus influenzae* tipo b) y toxoide tetánico de 30 a 50 µg correspondiente a 10 µg de polisacárido cápsular purificado de hib

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes desde la edad de dos (2) meses, contra difteria, tetanos, pertussis, poliomielitis y haemophilus influenzae tipo B.

También está indicado para dosis de refuerzo para niños que han sido previamente inmunizados con antígenos DPT, polio y HIB.

Contraindicaciones: El producto no se debe administrar a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna, o a sujetos que hayan demostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de vacunas de difteria, tétanos, pertussis, polio inactivada HIB. Niños que han experimentado una encefalopatía de etiología desconocida que ocurra dentro de los 7 días siguientes a la administración de una vacuna que contenga pertussis.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre la siguiente modificación al Registro Sanitario del producto de la referencia la cual consiste en:

Adición de Fabricante del Producto Terminado GlaxoSmithKline Biologicals - Francia, con domicilio en 637 Rue des Aulnois, Saint Amand Les Eaux , donde se realizan todas las actividades del proceso de fabricación del producto terminado de la referencia. Esta adición se realiza con el propósito de ampliar la capacidad productiva que tiene el sitio actualmente aprobado de fabricación en Bélgica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.17. HAVRIX®

Expediente : 19991775
Radicado : 2015099751
Fecha : 03/08/2015
Fecha CR : 2015/10/07
Interesado : Glaxosmithkline Biologicals S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada con 1mL contiene 1440 unidades de elisa/dosis de antígeno HAV

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: Inmunización activa contra la hepatitis A

Contraindicaciones: No se debe administrar Havrix® a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna, ni a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad tras una administración anterior de Havrix®

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre la siguiente modificación al Registro Sanitario del producto de la referencia la cual consiste en:

Adición de Fabricante del Principio Activo GlaxoSmithKline Biologicals, con domicilio en Parc de la Noire Epine-Reu Fleming 20 Wavre, B-1300, Belgica, donde se realizara la formulación del principio activo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.18. HAVRIX 720 JUNIOR

Expediente : 19989753
Radicado : 2015098957
Fecha : 31/07/2015
Interesado : GlaxoSmithKline Biologicals S.A

Composición: Cada jeringa prellenada por 0,5 mL contiene 720 unidades de elisa antígeno del virus de la hepatitis A (HAV)

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra el virus de la hepatitis A en sujetos con riesgo de exposición al virus de la hepatitis A.

Contraindicaciones: No se debe administrar havrix® A personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna, ni a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad tras una administración anterior de havrix®.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre la siguiente modificación al Registro Sanitario del producto de la referencia la cual consiste en:

Adición de Fabricante del Principio Activo GlaxoSmithKline Biologicals S.A., con domicilio en Parc de la Noire Epine-Rue Fleming 20, Wavre, B-1300, Belgica, donde se realizara la formulación del principio activo.

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. TWINRIX®

Expediente : 216963
 Radicado : 2015098951
 Fecha : 31/07/2015
 Interesado : Glaxosmithkline Biologicals S.A.

Composición:

Cada dosis de 1 mL contiene:

Antígeno del virus de la hepatitis A (cepa HM175) 720 unidades de elisa, antígeno superficial del virus hepatitis B (AGHSB) obtenido por tecnología del del ADN 20 µg

Forma Farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Indicado para su utilización en adultos no inmunes, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, que estén en riesgo de infección tanto de hepatitis a como de hepatitis B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna o a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad después de una administración anterior o vacunas monovalentes de hepatitis a o hepatitis b, este tipo de vacunas como otras vacunas, se deben posponer la administración del producto en personas que padecen enfermedades febriles, graves y agudas, sin embargo la presencia de una infección de poca importancia, no es una contraindicación , embarazo y lactancia.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre la siguiente modificación al Registro Sanitario del producto de la referencia la cual consiste en:

Adición de Fabricante del Principio Activo GlaxoSmithKline Biologicals S.A., con domicilio en Parc de la Noire Epine-Rue Fleming 20, Wavre, B-1300, Bélgica (WN30), donde se realizará la formulación del principio activo antígeno de virus de hepatitis A (cepa 175) / atígeno de sperficie virus hepatitis B prificado (HBsAg) r-DNA.

Esta adición se realiza con el propósito de ampliar la capacidad productiva que tiene el sitio actualmente aprobado de fabricación en Bélgica.

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. BOOSTRIX® VACUNA ADSORBIDA DTPA

Expediente : 19904509
 Radicado : 2015099732
 Fecha : 31/07/2015
 Interesado : Glaxosmithkline Biologicals S.A.

Composición: Cada 0.5 mL de suspensión contiene:

Toxoide Difterico Adsorbico MIN 2 IU
 Toxoide Tetanico Adsorbico MIN 20 IU
 Toxoide Pertusis Adsorbido 8 µg
 Hemaglutinina Filamentosa 8 µg
 Pertactina Adsorbida 2,5 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétano y la tosferina en individuos mayores de 4 años.

Contraindicaciones: Boostrix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna ni a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas de la difteria, el tétano o la tos ferina. Boostrix® está contraindicada si el sujeto ha padecido una encefalopatía de etiología desconocida durante los siete días posteriores a una vacunación previa con vacunas con el componente de la tos ferina. En estas circunstancias, deberá interrumpirse la vacunación contra la tos ferina y se deberá continuar con el ciclo de vacunación con vacunas contra la difteria y el tétano. Boostrix® no debe administrarse a sujetos que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra la difteria y/o el tétano.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre la siguiente modificación al Registro Sanitario del producto de la referencia la cual consiste en:

Adición de Fabricante del Producto Terminado GlaxoSmithKline Biologicals - Francia, con domicilio en 637 Rue des Aulnois, Saint Amand Les Eaux , donde se realizan todas las actividades del proceso de fabricación del producto terminado de la referencia. Esta adición se realiza con el propósito de ampliar la capacidad productiva que tiene el sitio actualmente aprobado de fabricación en Bélgica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.21. M-M-R® II (VACUNA VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPION, PAROTIDITIS Y RUBEOLA)

Expediente : 19983099
Radicado : 2015079349
Fecha : 2015/06/23
Fecha CR : 2015/10/19
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp

Composición: Cada dosis de 0.5 mL contiene:

Virus vivos atenuados de sarampion derivada de la cepa edmonson B 1000 TCID50/dose

Virus vivos atenuados de parotiditis de la cepa jeryl lynn (r) 20000 TCID50/dose

Virus vivos atenuados de rubeola de la cepa wistar ra 27/3 1000 TCID50/dose

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Inmunizar simultáneamente contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola a personas de 12 meses de edad o mayores. Existe alguna evidencia que sugiere que los niños nacidos de madres que tuvieron sarampión y que son vacunados antes del año de vida pueden no desarrollar niveles de anticuerpos consistentes cuando son posteriormente revacunados. Deben evaluarse la ventaja de la protección temprana contra la posibilidad de falla de respuesta adecuada a la reinmunización. En los niños menores de 12 meses puede fallar la respuesta al componente de sarampión de la vacuna, debido a la presencia en su circulación de anticuerpos residuales de origen materno contra el sarampión; cuanto más pequeño sea el niño, menor será la probabilidad de seroconversión. En grupos de población aislados geográficamente o

relativamente inaccesibles a los que es difícil que lleguen los programas de inmunización, y en aquellos en los que muchos de los niños menores de 15 meses pueden padecer el sarampión natural, puede ser conveniente administrar la vacuna a los menores de esa edad. Niños vacunados bajo de estas condiciones en menos de 12 meses de edad deben ser revacunados después de alcanzar de 12 a 15 meses de edad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina. No administrar M-M-R II a mujeres embarazadas, pues aún no se conocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal. Si se vacuna a mujeres pospúberes, estas deben evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación. Reacciones anafilácticas o anafilactoides a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene aproximadamente 25mcg de neomicina). Cualquier enfermedad respiratoria febril u otra infección febril activa. Tuberculosis activa no tratada. Pacientes bajo terapia inmunosupresora. Esta contraindicación no es aplicable a los pacientes que estén recibiendo corticosteroides como tratamiento de reemplazo como por ejemplo, en la enfermedad de Addison. Pacientes con discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afectan la médula ósea o el sistema linfático. Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo pacientes inmunosuprimidos en relación con el sida u otras manifestaciones clínicas de infección con virus que producen inmunodeficiencia humana; deficiencias inmunológicas celulares y estados hipogamaglobulinémicos disgamaglobulinémicos. Se han reportado casos de encefalitis de cuerpos de inclusión por sarampión, neumonitis y muerte, como consecuencia directa de infección viral diseminada en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados inadvertidamente con la vacuna que contiene el virus del sarampión. Individuos con antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, hasta que se demuestre su competencia inmunológica

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de tercer nivel el producto en mención que consiste en:

1. Adición del fabricante del producto terminado: Merck Sharp & Dohme Corp. 5325 Old Oxford Road, Durham, North Carolina U.S.;
2. Cambio en la especificación de potencia del principio activo virus vivo de paperas en cada dosis de vacuna: 0,52mL;
3. Remoción del límite inferior en la especificación de potencia de neomicina para el granel final de la vacuna e inclusión del método alternativo de su determinación;
4. Actualización de la información para prescribir e inserto versión 04-2014, la cual tiene una actualización total de sus secciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios

de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.22. FACTOR VIII DE COAGULACION HUMANO 500 UI

Expediente : 20009693
 Radicado : 2014148033
 Fecha : 2014/11/12
 Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Factor VIII

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones (del registro): Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia a (deficiencia congénita del factor viii). Deficiencia adquirida del Factor VIII, hemofilia con anticuerpos contra el Factor VIII.

Contraindicaciones (del registro): Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

El grupo técnico de la Dirección de Medicamentos solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el Inserto para el producto Factor VIII de coagulación humano 500 UI, con expediente No. 20009693 y radicado No. 2014148033. El cual es anexado a continuación:

Evaluar el cambio en los valores nominales del factor de Von Willebrand y de las especificaciones de análisis para los productos terminados Factor VIII de coagulación humano 500 UI/vial y Factor VIII de coagulación humano 250 UI/vial, de la siguiente manera:

FVIII Presentación UI/vial Especificación de Factor de Von Willebrand UI/vial

Relación nominal de FVW:Rco a FVIII				
	Límite inferior	Límite superior	Valor nominal	
Actual	500 UI600	1400	1000	2.0
Propuesta	500 UI720	1680	1200	2.4

FVIII Presentación UI/vial Especificación de factor de Von Willebrand UI/vial

Relación nominal de FVW:Rco a FVIII			
	Límite inferior	Límite superior	Valor nominal

Actual	250 UI300	700	500	2.0
Propuesta	250 UI360	840	600	2.4

Lo anterior se solicita por que el proceso de obtención del crioprecipitado constituye los pasos 1 y 2 del proceso de fabricación de Factor VIII, este procedimiento se lleva a cabo en dos sitios diferentes a saber Suiza y Australia; para el caso particular de nuestro producto, estos pasos se llevan a cabo en CSL Behring AG Berna Suiza. De acuerdo con los seguimientos y análisis que se le hacen al producto CSL encontró diferencia entre el crioprecipitado procesado en Suiza y el de Australia; esta diferencia esencialmente impacta el rendimiento de la sustancia activa, principalmente por que el Factor VIII es más labil que el factor de Von Willebrand en las etapas iniciales del proceso. La causa de un contenido alto de factor de Von Willebrand ha sido atribuída al uso de temperaturas más altas en Berna, en las etapas de descongelamiento del plasma, lo cual causa una perdida ligeramente mas grande de Factor VIII en relación con el factor de Von Willebrand, que la que se da en el plasma procesado en Australia.

Se solicita amablemente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, evaluar el cambio en el valor nominal de factor de Von Willebrand y de las especificaciones de análisis para producto terminado de la siguiente manera:

FBI Presentación UI/vial Especificación de factor de Von Willebrand UI/vial

Relación nominal de FWV: Rco a FVIII				
	Límite inferior	Límite superior	Valor nominal	
Actual	250 UI300	500	2.0	
Propuesto	250 UI360	600	2.4	

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

3.1.3.23. 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 aromataza 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:

Hertraz™ 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 epirrubicina). 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
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Sibilancias	Muy Común
	⁺¹ Disnea	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 han reportado en asociación con el medicamento. 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 de metástasos 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 aromatasas

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 cardíaca 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 a 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.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. NIDOLON WARM GEL

Expediente : 20099109
Radicado : 2015125038
Fecha : 22/09/2015
Interesado : Eurodrug
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Nimesulida 3% y Salicilato de Metilo 1%

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Tratamiento de inflamaciones de origen traumático, formas localizadas de traumatismo extraarticular, afecciones de origen reumático y otras condiciones dolorosas del sistema músculo-esquelético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o AINES. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años. No debe aplicarse sobre la piel escoriada o eczematosa. Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Debe utilizarse con precaución en pacientes con mayor riesgo de desarrollar efectos adversos salicilato.

No debe ser aplicado a las heridas de la piel o heridas abiertas.

No se debe permitir a entrar en contacto con los ojos o membranas mucosas; en caso de contacto accidental, lavar inmediatamente con agua.

El producto nunca debe tomarse por vía oral. Las manos deben lavarse después de aplicar el producto.

No se debe utilizar con vendajes oclusivos.

No se recomienda su uso en niños menores de 12 años.

Las reacciones adversas pueden reducirse mediante el uso de la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible.

Los pacientes con hemorragia gastrointestinal, activa o sospecha de úlcera péptica, disfunción renal o hepática grave, trastornos de la coagulación graves o insuficiencia cardíaca grave / no controlada deben ser tratados con precaución.

El gel de nimesulida no se ha estudiado en pacientes con hipersensibilidad, en particular se debe tener precaución al tratar a pacientes con hipersensibilidad conocida a otros AINE. La posibilidad de desarrollar hipersensibilidad en el curso de la terapia no se puede excluir.

Dado que con otros AINEs tópicos puede ocurrir excepcionalmente la sensación de ardor y fotodermatitis, se debe tener cuidado durante el tratamiento con nimesulida gel.

Para reducir el riesgo de fotosensibilidad, los pacientes deben ser advertidos contra la exposición a la luz solar directa e indirecta.

Si los síntomas persisten o la condición se agrava se debe buscar consejo médico

Reacciones adversas: Desórdenes de la Piel y del tejido subcutáneo: prurito, eritema

Interacciones: La absorción del salicilato de metilo a través de la piel puede ocurrir después de la aplicación tópica excesiva, y se espera que las interacciones se presenten como para otros salicilatos

Dosificación y Grupo Etario: Aplique 2 a 4 gramos de gel en el área afectada dos veces al día.

Para uso en edades mayores a 12 años

Vía de administración: Tópica

Condición de venta: Venta Libre

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información con estudios clínicos que demuestren la utilidad de la asociación propuesta dado que lo presentado corresponde a información de los principios activos por separado.

3.1.4.2. ACLIDINIO 340 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 12 mcg

Expediente : 20099306
Radicado : 2015126838
Fecha : 25/09/2015
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.
Fabricante : Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Composición:

0,400 mg equivalentes a una dosis liberada de 396 microgramos de bromuro de aclidinio equivalente a 340 microgramos de aclidinio, 0,012 mg equivalentes a una dosis liberada de 11.8 microgramos de fumarato de formoterol dihidratado

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 las sustancias activas o al excipiente

Precauciones y advertencias:

- No se debe usar para tratar el asma.
- En caso de presentarse broncoespasmo paradójico debe interrumpirse el tratamiento y considerar otros tratamientos.
- No usar para tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.
- Puede producir incrementos en la frecuencia del pulso y presión arterial, cambios electrocardiográficos (ECG) tales como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento ST y prolongación del intervalo QTc en algunos pacientes. Si ocurren dichos efectos, es posible que se requiera discontinuar el tratamiento.
- Úsese con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares severos y tiroxicosis.
- Se pueden observar efectos metabólicos de hiperglicemia e hipocalcemia con dosis altas de agonistas β_2 -adrenérgicos. La hipocalcemia es por lo general transitoria y no requiere suplementación. En pacientes con EPOC severa, la hipocalcemia puede ser potencializada por hipoxia y tratamiento concomitante

Úsese con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas asociadas a Duaklir® Genuair® fueron similares a las de los componentes individuales. Dado que Duaklir® Genuair® contiene aclidinio y formoterol, es de esperar que ocurran el tipo y severidad de reacciones adversas asociadas a cada uno de los componentes de Duaklir® Genuair®.

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente con Duaklir® Genuair® fueron nasofaringitis (7.9%) y dolor de cabeza (6.8%).

Resumen tabulado de reacciones adversas:

El programa de desarrollo clínico de Duaklir® Genuair® se llevó a cabo en pacientes con EPOC moderada o severa. Un total de 1222 pacientes fueron tratados con Duaklir® Genuair® 340 microgramos /12 microgramos. Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas se basan en tasas crudas de incidencia observadas con Duaklir® Genuair® 340 microgramos /12 microgramos en el análisis combinado de estudios clínicos Fase III aleatorizados, placebo-controlados de por lo menos seis meses de duración.

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).

Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) incluidas en la Tabla 1 se basan en la experiencia con aclidinio/formoterol y los componentes individuales.

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

Frecuencia	SOC	Reacción
Frecuentes		
$\geq 1\%$ a $< 10\%$		
	<i>Infecciones e infestaciones:</i>	Nasofaringitis ³ , infección del tracto urinario ¹ , sinusitis ² , absceso dental ¹
	<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	Insomnio ² , ansiedad ²
	<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	Cefalea ³ , mareo ³ , temblor ²

Infrecuentes s ≥0.1% a <1%	<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:</i>	Tos ³
	<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Diarrea ³ , náuseas ³ , boca seca ²
	<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:</i>	Mialgia ² , espasmos musculares ²
	<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</i>	Edema periférico ³
	<i>Investigaciones:</i>	Creatin fosfoquinasa sanguínea aumentada ¹
	<i>Trastornos del metabolismo y nutrición:</i>	Hipokalemia ³ , hiperglicemia ³
	<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	Agitación ³
	<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	Disgeusia ³
	<i>Trastornos oftálmicos:</i>	Visión borrosa ²
	<i>Trastornos cardíacos:</i>	Taquicardia ² , QTc prolongado en el ECG ² , palpitaciones ³
	<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:</i>	Disfonía ² , irritación faríngea ³
	<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Estomatitis ³
	<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i>	Erupción cutánea ³ , prurito ³

	<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	Retención urinaria ³
	<i>Investigaciones:</i>	Aumento de la presión arterial ³
Raras ≥0.01% a <0.1%		
	<i>Trastornos del sistema inmune:</i>	Hipersensibilidad ⁴
	<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:</i>	Broncoespasmo, incluyendo paradójico ⁴
Desconocidas		
	<i>Trastornos del sistema inmune:</i>	Angioedema ⁴ ,
	<i>Trastornos cardíacos:</i>	Angina pectoris ⁴

¹ Reacciones adversas observadas con aclidinio/formoterol, pero no reportadas para los componentes individuales.

² Reacciones adversas observadas con aclidinio/formoterol y reportadas para por lo menos uno de los componentes individuales.

³ Reacciones adversas reportadas para por lo menos uno de los componentes individuales, pero reportadas con aclidinio/formoterol 340/12 microgramos a una incidencia menor o comparable a la del placebo.

⁴ Reacciones adversas reportadas para por lo menos uno de los componentes individuales, pero no observadas con aclidinio/formoterol 340/12 microgramos; categoría de frecuencia de acuerdo a los componentes individuales.

Interacciones:

Productos medicinales para EPOC

No se ha estudiado la coadministración de Duaklir® Genuair® con otros medicamentos que contengan anticolinérgicos y/o agonistas β₂- adrenérgicos de acción prolongada puede conducir a un aumento potencial en los efectos anticolinérgicos y no se recomienda.

No se han realizado estudios formales in vivo de interacción medicamentosa con Duaklir® Genuair®. Duaklir® Genuair® se ha usado concomitantemente con otros productos medicinales para EPOC, incluyendo broncodilatadores β₂-adrenérgicos de acción corta,

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. Formoterol no inhibe las enzimas del CYP450 a concentraciones terapéuticamente relevantes.

Tratamiento hipokalémico

El tratamiento concomitante con derivados de metilxantina, esteroides, o diuréticos no ahorradores de potasio puede potencializar el posible efecto hipokalémico de los agonistas β 2-adrenérgicos; por lo tanto, se recomienda tener precaución en su uso concomitante.

Bloqueadores β -adrenérgicos

Los bloqueadores β -adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas β 2-adrenérgicos. Si se requiere usar bloqueadores β -adrenérgicos (incluyendo gotas oftálmicas), se prefieren los bloqueadores beta-adrenérgicos cardioselectivos, aunque también se deben administrar con precaución.

Otras interacciones farmacodinámicas

Duaklir® Genuair® se debe administrar con precaución a pacientes que estén recibiendo tratamiento con productos medicinales conocidos por prolongar el intervalo QTc, tales como inhibidores de monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos o macrólidos, debido a que la acción del formoterol sobre el sistema cardiovascular puede ser potencializada por estos productos medicinales. Los fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc están asociados a un riesgo incrementado de arritmias ventriculares.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es una inhalación de 340 microgramos /12 microgramos 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 Duaklir® Genuair® no es relevante en niños y adolescentes.

Método de administración:

Para uso inhalado.

Se deben dar instrucciones a los pacientes sobre el uso correcto del producto. Por favor, consulte la sección Instrucciones para el Uso donde encontrará instrucciones detalladas. Se debe recomendar a los pacientes que las lean cuidadosamente.

Vía de administración: Inhalada

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 Doc ID-003011948 versión 1.0. 2015
- Información para prescribir Doc ID-003011935. Versión 1.0 Clave: 1-2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se allegue la respuesta del interesado a las inquietudes expresadas en el concepto 3.1.1.1., con respecto al principio activo aclidinio.

3.1.4.3. **DICLOFENACO 100 mg + ESOMEPRAZOL 20 mg** **DICLOFENACO 50 mg + ESOMEPRAZOL 20 mg**

Expediente : 20082887
 Radicado : 2014124181
 Fecha : 15/10/2015
 Interesado : Galeno Química S.A
 Fabricante : Laboratorios La Santé S.A

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene:
 Diclofenaco 50 mg + esomeprazol 20 mg
 Diclofenaco 100 mg + esomeprazol 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada

Presentaciones comerciales: Caja x 10, 20 , 30 y 50 tabletas de liberación retardada.
 Muestra médica: Caja x 2 tabletas de liberación retardada.

Indicaciones: Analgésico y antiinflamatorio no esteroideo útil en el tratamiento coadyuvante de afecciones que cursen con inflamación y dolor, tales como osteoartritis (artrosis o enfermedad articular degenerativa) y artritis reumatoide, especialmente en pacientes con riesgo de desarrollar úlcera péptica o síntomas asociados, en quienes se han agotado otras alternativas de tratamiento.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida los principios activos, a los benzoimidazoles sustituidos, y/o cualquier otro componente de la fórmula.
- Embarazo y la lactancia.
- Su uso está contraindicado en: Disfunción hepática severa, pacientes con diagnóstico de úlcera péptica o intestinal, sangrado gastrointestinal, disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa, enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), enfermedad cerebrovascular, porfiria y en pacientes con diagnóstico de asma, broncoespasmo, urticaria, angioedema, pólipos nasales y/o rinitis aguda secundarios a la toma de ácido acetilsalicílico u otros AINES.
- Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en pacientes con depleción del volumen intramuscular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, alteración moderada a severa de la función renal y/o alteración moderada de la función hepática, alergia a sulfonamidas y productos relacionados, hiperlipidemia, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica.

Precauciones y advertencias:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 27 de 2015 SEMPB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

- Se recomienda iniciar el tratamiento y continuar el mismo con las dosis terapéuticas más bajas y por el menor tiempo requerido. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) u otros AINEs incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- Los pacientes tratados con esomeprazol durante periodos prolongados de tiempo, así como con otros inhibidores de la bomba de protones, tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardíaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones.
- El uso prolongado de inhibidores de bomba de protones puede conducir a mala absorción de Vitamina B12.

Reacciones adversas:

Diclofenaco:

Gastrointestinales: Dispepsia, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea y flatulencia alteraciones transitorias de la función hepática, úlcera gastroduodenal y sangrado macro o microscópico gastrointestinal. Dermatológicos: Prurito, erupción cutánea, urticaria y fenómenos de fotosensibilidad. SNC: Cefalea, mareo, vértigo. Endocrinológicos: retención de líquidos. Hematológicos: anemia. Renales: disminución de la función renal.

Esomeprazol: El uso de esomeprazol, ha reportado con mayor frecuencia mareo y dolor de cabeza. Con incidencia menos frecuente o en raras ocasiones: Dolor abdominal, ansiedad, artralgia, astenia, dolor de espalda, eructos, visión borrosa, bronquitis, confusión, constipación, tos, mareo, dispepsia, flatulencia, síndrome parecido a la influenza, hipertensión, hipoquinesia, insomnio, migraña, náusea, dolor de cuello, faringitis, rinitis, incremento de la salivación, sinusitis, rash o picazón, tinitus, infecciones del tracto respiratorio superior, vértigo, vómito. En raras oportunidades se reportan los siguientes efectos adversos que requerirían atención médica: Anafilaxia, angioedema, dolor en el pecho, disnea, eritema multiforme, gastroenteritis, hiperglicemia, ictericia, neuropatía óptica, alteraciones del habla, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica e infecciones del tracto urinario.

Interacciones:

- **Diclofenaco:** Debe ser administrado con precaución cuando se administra concomitantemente con anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, litio, metotrexate, diuréticos, digoxina, inhibidores ECA, colestiramina y ciclosporina. No debe administrarse concomitantemente con otros AINES.
- **Esomeprazol:** El esomeprazol no debe administrarse concomitantemente con clopidogrel porque disminuye los efectos farmacológicos de este último. Puede interferir con la absorción de la ampicilina, sales de hierro y ketoconazol y otros medicamentos cuya biodisponibilidad este determinada por el pH gástrico. Evítese

el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos mayores de 18 años. Tomar 1 tableta cada 24 horas, o según prescripción médica

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. 2015002630 generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.4.1., para continuar con la la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto la información presentada no responden a las inquietudes emitidas en el Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.4.1, en cuanto a la presentación de estudios clínicos que sustenten la seguridad y eficacia de la asociación propuesta.

**3.1.4.4. MONTELUKAST 5 mg + DESLORATADINA 2.5 mg TAB
MONTELUKAST 10 mg + DESLORATADINA 5 mg TAB**

Expediente : 20100351
Radicado : 2015135692
Fecha : 14/10/2015
Interesado : Novamed S.A.
Fabricante : C.I. Farmacápsulas S.A

Composición:

Cada tableta contiene montelukast 5 mg + desloratadina 2.5 mg
Cada tableta contiene montelukast 10 mg + desloratadina 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antihistamínico no sedante de dosis única diaria, antagonista de los leucotrienos.

Montelukast 10 mg Desloratadina 5 mg:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes embarazo y lactancia, niños menores de 15 años.

Advertencias: No es útil para el manejo del episodio agudo de ASMA.

Montelukast 5 mg Desloratadina 2,5 mg:

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En niños menores de 6 años. Embarazo y lactancia.

Advertencias: no es útil para el manejo del episodio agudo del asma.

Precauciones: Si con el consumo de este medicamento se observa cambios de humor, agresividad, irritabilidad, alteraciones del sueño, depresión e ideación suicida, comunicarse inmediatamente con el médico tratante.

Reacciones adversas:

Desloratadina: En estudios clínicos en población pediátrica, se administró desloratadina jarabe a un total de 246 niños entre los 6 meses y 11 años de edad. La incidencia global de eventos adversos en niños de 2 a 11 años fue similar en los grupos de Jarabe y placebo. En niños de 6 a 23 meses, los eventos adversos reportados más frecuentes y con mayor incidencia comparado con placebo fueron diarrea (3,7%), fiebre (2,3%) e insomnio (2,3%). Por otra parte, en los estudios clínicos en las indicaciones incluidas rinitis alérgica y urticaria crónica, a las dosis recomendadas de 5mg al día, se informó un 3% mayor de eventos adversos en comparación con los que recibieron placebo. El evento adverso más frecuentemente reportado superior a placebo fue fatiga (1,2%), resequedad oral (0,8%) y cefalea (0,6%). En muy raras ocasiones, se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y rash, taquicardia, palpitaciones, hiperactividad psicomotora, convulsiones, elevación de las enzimas hepáticas e incremento de la bilirrubina.

Montelukast: En general, los efectos colaterales reportados en los estudios clínicos (cefalea y dolor abdominal), fueron usualmente leves, y no requirieron suspender el tratamiento. La incidencia total de efectos colaterales reportada con Montelukast fue similar a la observada con un placebo. Los siguientes efectos colaterales se han reportado después de la comercialización de montelukast (Dado que estas reacciones son reportadas por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar en forma confiable la frecuencia o establecer una relación causal al medicamento): Infección de vías respiratorias altas, Reacciones de hipersensibilidad incluyendo

anafilaxis, muy raramente infiltración eosinofílica hepática, palpitaciones, diarrea, dispepsia, náuseas, vómito, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, artralgia, mialgias. Vértigo, somnolencia, parestesia/ hipoestesia y muy raramente convulsiones. Desórdenes psiquiátricos: Agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostil, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, inquietud, sonambulismo, pensamientos y acciones suicidas, temblores.

Interacciones:

Desloratadina: No se han observado interacciones clínicamente relevantes en coadministración conjunta con eritromicina o ketoconazol. No potencia los efectos del alcohol sobre el comportamiento.

Montelukast: La concentración plasmática de fenobarbital disminuye con la administración concomitante de montelukast; sin embargo no se recomienda el ajuste de dosis. En personas que reciben fenobarbital posiblemente por inducción del metabolismo hepático se ha observado una disminución del 40% (AUC) del montelukast, sin embargo, no se recomienda el ajuste de dosis pero si un cuidadoso control médico para detectar posibles eventos adversos. El montelukast puede ser administrado concomitante con las otras terapias empleadas en el tratamiento del asma como también en el tratamiento de la rinitis alérgica, a las dosis clínicamente indicadas no se encontraron efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de la teofilina (vía endovenosa), varios esteroides, anticonceptivos orales, digoxina, warfarina y fexofenadina ni su metabolito. El metabolismo del montelukast es mediado en parte por el citocromo P 450 (CYP) isoenzimas 3A4 y 2C9 y existe la posibilidad de que drogas que induzcan o inhiban estas isoenzimas podrían alterar las concentraciones plasmáticas del montelukast. El montelukast no parece presentar algún efecto inhibitorio en la CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19 o la CYP2D6. El efecto de drogas que inhiben la CYP3A4 (eritromicina, ketoconazol) o la CYP2C9 (fluconazol) en la farmacocinética del montelukast está aún por determinar

Dosificación y Grupo Etario:

Montelukast 5 mg + desloratadina 2.5 mg: Niños de 6 a 14 años.

Montelukast 10 mg + desloratadina 5 mg: Niños mayores de 15 años y adultos.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta que la información presentada es insuficiente para justificar la asociación propuesta dado que el interesado anexa estudios de baja casuística y de diseño inadecuado.

3.1.4.5. IBUPROFENO 400 mg, FENILEFRINA CLORHIDRATO 10 mg, DIFENHIDRAMINA CLORHIDRATO 25 mg, DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO 20 mg

Expediente : 20100485
 Radicado : 2015137191
 Fecha : 16/10/2015
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene ibuprofeno 400 mg, fenilefrina clorhidrato 10 mg, difenhidramina clorhidrato 25 mg y Dextrometorfano bromhidrato 20 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Indicado en el alivio sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos, emocionales, enfermedad de Parkinson o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si usted no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto. No usar en niños menores de 12 años.

Precauciones y advertencias:

A menos que sea prescrito por un profesional de la salud suspenda la administración y consulte a su médico: si el dolor empeora o dura más de 10 días o si la fiebre empeora o dura más de 3 días. Detenga su uso y consulte al médico si usted presenta reacciones alérgicas severas que incluyan: Enrojecimiento de la piel, prurito o ampollas; si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Consulte a su médico antes de usar este medicamento si usted tiene problemas para respirar, tos crónica como la que ocurre al fumar o una enfermedad pulmonar crónica (tales como bronquitis crónica, asma o enfisema), hipertensión, enfermedad cardíaca, cirrosis hepática, enfermedad renal, problemas para orinar debido a un agrandamiento de la próstata, diabetes, enfermedad tiroidea, glaucoma o si usted está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con la administración de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.

Administre con precaución en mayores de 60 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. Consulte a su médico antes de usar este producto si usted está embarazada o lactando.

No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental, descontinúe su uso y busque asistencia profesional de forma inmediata.

Reacciones adversas:

Por la presencia del Ibuprofeno los eventos adversos en el sistema digestivo se observan en el 5 al 15% de los pacientes que reciben Ibuprofeno y los más comunes son dolor epigástrico, náuseas, pirosis y sensación de “distensión” abdominal. Sin embargo, la incidencia de tales efectos es menor con el Ibuprofeno que con el ácido acetilsalicílico (ASA) o la indometacina. También puede presentarse, confusión, rash cutáneo, shock anafiláctico, dermatitis, eritema multiforme, neutropenia, trombocitopenia, elevación transitoria de las transaminasas.

Con la Fenilefrina se han reportado inquietud, alucinaciones, hipertensión arterial, palpitaciones, ansiedad, nerviosismo, debilidad, mareos, dolor precordial, temblor, palidez y respuesta pilomotor.

Con la Difenhidramina se ha reportado somnolencia, fatiga, boca seca, taquicardia, midriasis, rubor facial, xerostomía, aumento del apetito, diarrea o constipación, disuria, retención urinaria y mareo. Eventos raros incluyen agranulocitosis, anemia hemolítica, convulsiones y trombocitopenia.

Por la presencia de Dextrometorfano se puede presentar eventos adversos como náuseas, mareo, vómito, constipación, rash cutáneo, visión borrosa, nistagmus y somnolencia.

Interacciones:

El uso simultáneo del Ibuprofeno con el acetaminofén puede aumentar el riesgo de

eventos adversos renales. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con hipoglucemiantes orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos, ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los hipoglucemiantes orales de las proteínas séricas. La asociación con probenecid puede disminuir su excreción y aumentar la concentración sérica potenciando su eficacia o aumentando su potencial toxicidad. El Ibuprofeno puede reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico, e incrementa las concentraciones plasmáticas de litio, metotrexate y glicósidos cardiacos. El riesgo de nefrotoxicidad se puede incrementar con el uso concomitante de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ciclosporina, tacrolimus o diuréticos, y también se puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA, beta bloqueadores y diuréticos. Puede aumentar el efecto de la fenitoína y las sulfonilureas. No debe administrarse con otros antiinflamatorios no esteroideos.

El uso concomitante de los AINEs y la warfarina esta asociado con un alto riesgo de sangrado gastrointestinal comparados con el uso de cada principio activo por separado.

Difenhidramina: Puede presentarse interacción con los depresores del sistema nervioso central como el alcohol, los hipnóticos, los sedantes y derivados opioides. Con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), la atropina y los antidepresivos tricíclicos se prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos y los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. Inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 lo que sugiere una posible interacción teórica con el metabolismo del Metoprolol. No debe usarse con Quinidina por un sinergismo Farmacodinámico y riesgos de causar prolongación del QT. Debe evitarse su uso con otros antihistamínicos de primera generación por una disminución de la transmisión colinérgica. En general los inhibidores de la actividad CYP como los antibióticos imidazólicos tipo ketoconazol, macrolides tipo claritromicina y la quinina pueden tener interacciones con la Difenhidramina.

Dextrometorfano: Las potenciales interacciones del Dextrometorfano ocurren más frecuentemente en relación a su metabolismo por el citocromo CYP2D6. Sin embargo no hay reportes de interacciones entre el Dextrometorfano y el uso concomitante con Difenhidramina. Otros fármacos o sustancias que compiten como sustratos por la acción de esta enzima puede aumentar o disminuir el metabolismo de estos fármacos. Existen reportes de uso combinado de Dextrometorfano con Quinidina (un inhibidor del CYP2D6) como parte de una estrategia para mejorar sus posibles efectos analgésicos en el manejo profiláctico del dolor. La duloxetina, fluoxetina, venlafaxina y paroxetina pueden aumentar y prolongar sus efectos al inhibir este citocromo. Se puede producir hipotensión, hiperpirexia, náuseas, mioclonias y coma (síndrome serotoninérgico) después de la administración concomitante de los inhibidores de la MAO con el Dextrometorfano. Cuando se coadministran los depresores del sistema nervioso central como por ejemplo alcohol, hipnóticos, sedantes y antidepresivos tricíclicos con el Dextrometorfano puede

presentarse un efecto aditivo.

Fenilefrina: Con los inhibidores de la monoaminooxidasa se prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usados simultáneamente con la epinefrina u otro fármaco simpaticomimético debido a que se puede presentar taquicardia o arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la atropina, la guanetidina, los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina pueden reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina. La Difenhidramina puede disminuir los efectos vasoactivos de la Fenilefrina sin tener otra interacción reportada.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: Una Cápsula Blanda cada 24 horas, en horas de la noche.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir versión 30/09/2015

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 cápsula blanda contiene ibuprofeno 400 mg, fenilefrina clorhidrato 10 mg, difenhidramina clorhidrato 25 mg y Dextrometorfano bromhidrato 20 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Indicado en el alivio sintomático del resfriado común.

CO-SC-7341-1

Por la presencia del Ibuprofeno los eventos adversos en el sistema digestivo se observan en el 5 al 15% de los pacientes que reciben Ibuprofeno y los más comunes son dolor epigástrico, náuseas, pirosis y sensación de “distensión” abdominal. Sin embargo, la incidencia de tales efectos es menor con el Ibuprofeno que con el ácido acetilsalicílico (ASA) o la indometacina. También puede presentarse, confusión, rash cutáneo, shock anafiláctico, dermatitis, eritema multiforme, neutropenia, trombocitopenia, elevación transitoria de las transaminasas.

Con la Fenilefrina se han reportado inquietud, alucinaciones, hipertensión arterial, palpitaciones, ansiedad, nerviosismo, debilidad, mareos, dolor precordial, temblor, palidez y respuesta pilomotora.

Con la Difenhidramina se ha reportado somnolencia, fatiga, boca seca, taquicardia, midriasis, rubor facial, xerostomía, aumento del apetito, diarrea o constipación, disuria, retención urinaria y mareo. Eventos raros incluyen agranulocitosis, anemia hemolítica, convulsiones y trombocitopenia.

Por la presencia de Dextrometorfano se puede presentar eventos adversos como náuseas, mareo, vómito, constipación, rash cutáneo, visión borrosa, nistagmus y somnolencia.

Interacciones:

El uso simultáneo del Ibuprofeno con el acetaminofén puede aumentar el riesgo de eventos adversos renales. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con hipoglucemiantes orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos, ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los hipoglucemiantes orales de las proteínas séricas. La asociación con probenecid puede disminuir su excreción y aumentar la concentración sérica potenciando su eficacia o aumentando su potencial toxicidad. El Ibuprofeno puede reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico, e incrementa las concentraciones plasmáticas de litio, metotrexate y glicósidos cardiacos. El riesgo de nefrotoxicidad se puede incrementar con el uso concomitante de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ciclosporina, tacrolimus o diuréticos, y también se puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA, beta bloqueadores y diuréticos. Puede aumentar el efecto de la fenitoína y las sulfonilureas. No debe administrarse con otros antiinflamatorios no esteroideos.

El uso concomitante de los AINEs y la warfarina esta asociado con un alto riesgo de sangrado gastrointestinal comparados con el uso de cada principio activo por separado.

Difenhidramina: Puede presentarse interacción con los depresores del sistema nervioso central como el alcohol, los hipnóticos, los sedantes y derivados opioides. Con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), la atropina y los antidepresivos tricíclicos se prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos y los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. Inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 lo que sugiere una posible interacción teórica con el metabolismo del Metoprolol. No debe usarse con Quinidina por un sinergismo Farmacodinámico y riesgos de causar prolongación del QT. Debe evitarse su uso con otros antihistamínicos de primera generación por una disminución de la transmisión colinérgica. En general los inhibidores de la actividad CYP como los antibióticos imidazólicos tipo ketoconazol, macrólidos tipo claritromicina y la quinina pueden tener interacciones con la Difenhidramina.

Dextrometorfano: Las potenciales interacciones del Dextrometorfano ocurren más frecuentemente en relación a su metabolismo por el citocromo CYP2D6. Sin embargo no hay reportes de interacciones entre el Dextrometorfano y el uso concomitante con Difenhidramina. Otros fármacos o sustancias que compiten como sustratos por la acción de esta enzima puede aumentar o disminuir el metabolismo de estos fármacos. Existen reportes de uso combinado de Dextrometorfano con Quinidina (un inhibidor del CYP2D6) como parte de una estrategia para mejorar sus posibles efectos analgésicos en el manejo profiláctico del dolor. La duloxetina, fluoxetina, venlafaxina y paroxetina pueden aumentar y prolongar sus efectos al inhibir este citocromo. Se puede producir hipotensión, hiperpirexia, náuseas, mioclonias y coma (síndrome serotoninérgico) después de la administración concomitante de los inhibidores de la MAO con el Dextrometorfano. Cuando se coadministran los depresores del sistema nervioso central como por ejemplo alcohol, hipnóticos, sedantes y antidepresivos tricíclicos con el Dextrometorfano puede presentarse un efecto aditivo.

Fenilefrina: Con los inhibidores de la monoaminoxidasa se prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usados simultáneamente con la epinefrina u otro fármaco simpaticomimético debido a que se puede presentar taquicardia o arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la atropina, la guanetidina, los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina pueden reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina. La Difenhidramina puede disminuir los efectos vasoactivos de la Fenilefrina sin tener otra interacción reportada.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: Una Cápsula Blanda cada 24 horas, en horas de la noche.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir a la información 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.

3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. FITEX[®] 5 mg FITEX[®] 10 mg FITEX[®] 20 mg

Expediente : 20100511
Radicado : 2015137478
Fecha : 16/10/2015
Interesado : Farma de Colombia
Fabricante : Altea Farmaceutica

Composición:

Fitex[®] 5 mg: Cada tableta contiene Tadalafilo 5 mg
Fitex[®] 10 mg: Cada tableta contiene Tadalafilo 10 mg
Fitex[®] 20 mg: Cada tableta contiene Tadalafilo 20 mg

Forma farmacéutica: Tabletas Orodispersables

Indicaciones: Disfunción eréctil. Hiperplasia prostática benigna

Contraindicaciones:

Uso concomitante de nitratos.

Hipersensibilidad al Tadalafilo.

Infarto del miocardio en los últimos 90 días o Enfermedad cerebrovascular en los últimos 6 meses.

Pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION)

Insuficiencia hepática y/o Renal severa

Precauciones y Advertencias:

Erección prolongada y priapismo: Ha habido muy pocos informes de erecciones prolongadas por más de 4 horas y priapismo, con Tadalafilo. Los pacientes que tengan una erección que dure más de 4 horas, dolorosa o no, deben buscar atención médica.

Por tal motivo debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades que predispongan al priapismo, tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia.

Insuficiencia renal: Pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/min, deberán limitar la posología a 5mg cada 72 horas.

Se han notificado alteraciones visuales, se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento y consultar con un médico inmediatamente

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, cuya incidencia aumenta al aumentar la dosis. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas.

Otras reacciones: Rubor, Congestión nasal, Dispepsia, Reflujo gastroesofágico, Hipotensión

Interacciones:

Efectos de otras sustancias sobre Tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450:

Ketoconazol, duplica el AUC de Tadalafilo.

La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir o como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y jugo de pomelo duplican el (AUC) de Tadalafilo

Efectos de Tadalafilo sobre otros fármacos:

Nitratos: En ensayos clínicos, Tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos.

Dosificación y Grupo Etario:

Hombres adultos mayores de 18 años:

Disfunción eréctil: En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos.

En aquellos pacientes en los que Tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día. Tadalafilo 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo.

Hiperplasia prostática benigna: En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica 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 los productos de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Fitex[®] 5 mg: Cada tableta contiene Tadalafilo 5 mg

Fitex[®] 10 mg: Cada tableta contiene Tadalafilo 10

Fitex[®] 20 mg: Cada tableta contiene Tadalafilo 20

Forma farmacéutica: Tabletas Orodispersables

Indicaciones: Disfunción eréctil. Hiperplasia prostática benigna

Contraindicaciones:

Uso concomitante de nitratos.

Hipersensibilidad al Tadalafilo.

Infarto del miocardio en los últimos 90 días o Enfermedad cerebrovascular en los últimos 6 meses.

Pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION)
Insuficiencia hepática y/o Renal severa

Precauciones y Advertencias:

Erección prolongada y priapismo: Ha habido muy pocos informes de erecciones prolongadas por más de 4 horas y priapismo, con Tadalafilo. Los pacientes que tengan una erección que dure más de 4 horas, dolorosa o no, deben buscar atención médica. Por tal motivo debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades que predispongan al priapismo, tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia.

Insuficiencia renal: Pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/min, deberán limitar la posología a 5mg cada 72 horas.

Se han notificado alteraciones visuales, se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento y consultar con un médico inmediatamente

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, cuya incidencia aumenta al aumentar la dosis. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas.

Otras reacciones: Rubor, Congestión nasal, Dispepsia, Reflujo gastroesofágico, Hipotensión

Interacciones:

Efectos de otras sustancias sobre Tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450:

Ketoconazol, duplica el AUC de Tadalafilo.

La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir o como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y jugo de pomelo duplican el (AUC) de Tadalafilo

Efectos de Tadalafilo sobre otros fármacos:

Nitratos: En ensayos clínicos, Tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos.

Dosificación y Grupo Etario:

Hombres adultos mayores de 18 años:

Disfunción eréctil: En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos.

En aquellos pacientes en los que Tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día. Tadalafilo 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo.

Hiperplasia prostática benigna: En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N40

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. ILLIMIT

Expediente : 20091370
 Radicado : 2015041458
 Fecha : 18/09/2015
 Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
 Fabricante : Roemmers Uruguay

Composición: Cada 100 mL de solución contiene aripiprazol 100,0 mg

Forma farmacéutica: Solucion oral

Indicaciones: Ilimit está indicado en el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos en el Trastorno Bipolar I (en adultos y niños de 10 años en adelante), como monoterapia o coadyuvante con litio o valproato. En el mantenimiento como monoterapia o terapia adyuvante al tratamiento con Litio o Valproato en el Trastorno Bipolar I. Ilimit se indica como terapia adyuvante en pacientes que reciben antidepresivos en el tratamiento de Trastorno Depresivo Mayor. Ilimit también está indicado en el tratamiento de la agitación

psicomotriz e irritabilidad en el Trastorno Autista en niños mayores de 6 años y adolescentes hasta los 17 años

Contraindicaciones:

Aripiprazol está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco.

Ancianos:

Aripiprazol no debe ser administrado en personas ancianas con psicosis asociada a demencia. Esto es debido a que el grupo de medicamentos antipsicóticos, pueden aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular, o en algunos casos el riesgo de fallecimiento en personas ancianas con demencia asociado a psicosis.

Precauciones y Advertencias:

Ancianos:

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de 3 veces, del riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce su mecanismo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos y/o otros pacientes, por lo que se deben utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. No se establece una relación causal entre el tratamiento con aripiprazol y el fallecimiento de pacientes ancianos con demencia.

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de la depresión:

Los pacientes con trastorno depresivo mayor, tanto adultos como en edad pediátrica, pueden experimentar un empeoramiento de sus síntomas y/o aparición de ideas suicidas, sobre todo al inicio del tratamiento. Cuando se hagan cambios en las dosis o si abandona abruptamente el tratamiento, por lo que los familiares y cuidadores deberán prestar atención y vigilar la posible aparición de los siguientes síntomas: agitación, irritabilidad, pensar en provocarse daño y cambios inusuales de la conducta y humor.

Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental

alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, aumento de creatininfosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

Se debe interrumpir el tratamiento y proporcionar el tratamiento médico apropiado.

El manejo de estos pacientes debe incluir: interrupción inmediata de la droga antipsicótica y de toda otra droga que no sea esencial, control médico, tratamiento sintomático intensivo y de cualquier otro problema médico serio concomitante para el que se cuente con tratamiento específico. Si algún paciente requiere tratamiento antipsicótico luego de haber padecido este síndrome, es necesario realizar una evaluación estricta de la conveniencia de reintroducción del tratamiento y efectuarla bajo control médico porque se han informado recurrencias.

Hiperglucemia:

Se aconseja una monitorización clínica apropiada en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus.

Patología cardiovascular:

Se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. Puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. Se puede considerar una pauta de titulación más lenta en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos para el TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomarse las correspondientes medidas preventivas.

El tratamiento con aripiprazol puede asociarse con hipotensión ortostática, posiblemente por su efecto antagonista sobre los receptores alfa1-adrenérgicos. ILIMIT debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedad cardiovascular (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predisponen a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, tratamiento antihipertensivo).

Se ha observado que la incidencia de la prolongación del intervalo QT es comparable al placebo. Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT.

Convulsiones:

No se han reportado diferencias en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con aripiprazol o con placebo. Sin embargo, como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Alteraciones hematológicas:

Debido a que se han reportado casos de agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, los factores de riesgo incluyen antecedentes de baja de glóbulos blancos, leucopenia o neutropenia, es recomendable el control hematológico y de ser necesaria la interrupción del tratamiento.

Disquinesia tardía:

En los pacientes en tratamiento con drogas antipsicóticas se puede desarrollar un síndrome potencialmente irreversible, de movimientos disquinéticos e involuntarios. Este síndrome es más común en los ancianos y especialmente en mujeres. Se cree que el riesgo de desarrollar este síndrome y la posibilidad de que se convierta en irreversible está ligado a la duración del tratamiento y a la cantidad acumulada de droga administrada al paciente. Sin embargo, aunque más raramente, también puede aparecer después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas.

No existe un tratamiento conocido para este síndrome aunque puede remitir parcial o completamente con la interrupción del tratamiento. Los antipsicóticos pueden disminuir los síntomas y enmascarar el problema subyacente.

Por tal motivo, aripiprazol debe prescribirse de manera de disminuir el riesgo de disquinesia tardía. El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse para los pacientes con evolución crónica y respuesta positiva a estos medicamentos y para los cuales no exista un tratamiento alternativo con eficacia similar y menor riesgo. Una vez decidido el tratamiento crónico éste debe realizarse con la dosis menor y durante el menor tiempo posible que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

Si aparecen signos de disquinesia tardía se debe considerar la discontinuación del tratamiento con ILIMIT. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir la continuación del tratamiento a pesar de la presencia de este síndrome.

Embarazo:

En los estudios en animales el Aripiprazol produjo toxicidad, incluyendo posibles efectos teratogénicos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Aripiprazol sólo debería emplearse durante el embarazo si los beneficios para la madre justifican el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el efecto del Aripiprazol sobre el trabajo de parto.

Lactancia:

Se desconoce si el Aripiprazol se elimina en la leche humana. Si los beneficios del fármaco justifican su administración a la madre, el médico deberá decidir la interrupción de la lactancia.

Uso geriátrico:

No se han observado diferencias cinéticas que justifiquen cambios en la dosis de los pacientes ancianos con esquizofrenia. Sin embargo, los pacientes ancianos con psicosis

y enfermedad de Alzheimer pueden presentar un perfil de tolerancia diferente al de los sujetos jóvenes con esquizofrenia y requieren mayor control.

Retirada:

Tras la suspensión brusca del tratamiento con antipsicóticos, incluida Quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como náuseas, vómitos e insomnio. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, aripiprazol puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual

Reacciones adversas:

La frecuencia de reacciones adversas listadas a continuación se define siguiendo la siguiente

Clasificación: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: agitación, insomnio, ansiedad

Poco frecuentes: depresión

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: trastorno extrapiramidal, acatisia, temblor, vértigo, somnolencia, sedación, cefalea

Trastornos oculares:

Frecuentes: visión borrosa

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: taquicardia

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hipotensión ortostática

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dispepsia, vómitos, náuseas, estreñimiento, hipersecreción salivar

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: fatiga

Interacciones:

Por su acción antagonista sobre los receptores alfa₁ adrenérgicos, el Aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertas drogas antihipertensivas.

Aripiprazol debe utilizarse con precaución la administración concomitante con otros medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT o trastornos electrolíticos.

El metabolismo del Aripiprazol se efectúa por acción de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6.

Los fármacos que inducen el CYP3A4 (por ej: carbamazepina, rifampicina, efavirenz, nevirapina, rifanbutina, fenitoina, fenobarbital, primidona, hypericum perforatum, etc) pueden aumentar la depuración del Aripiprazol y disminuir sus concentraciones plasmáticas.

Los inhibidores del CYP3A4 (por ej: ketoconazol, itraconazol, inhibidores de la proteasa-ritonavir, indinavir, etc-) y el CYP2D6 (por ej.: quinidina, fluoxetina o paroxetina) pueden inhibir la eliminación de Aripiprazol y aumentar su concentración plasmática.

Ketoconazol, itraconazol: Cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con ketoconazol, la dosis de Aripiprazol debe reducirse a la mitad. Con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (itraconazol) debe efectuarse una reducción similar de la dosis. No se dispone información sobre interacciones con inhibidores débiles: eritromicina, jugo de pomelo. Cuando se interrumpe la administración del inhibidor del CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe aumentarse a los valores usuales.

Quinidina, fluoxetina, paroxetina: Cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con quinidina la dosis de Aripiprazol debe reducirse a la mitad. Con otros inhibidores potentes del CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina) debe efectuarse una reducción similar de la dosis. Cuando se interrumpe la administración del inhibidor del CYP2D6, la dosis de Aripiprazol debe aumentarse a los valores usuales.

Carbamazepina: Cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con carbamazepina u otro inductor del CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe duplicarse (a 20 ó 30 mg/día). Todo aumento adicional de la dosis debe basarse en la evaluación clínica. Cuando se interrumpe la administración del inductor del CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe disminuirse a 10 ó 15 mg/día.

Síndrome serotoninérgico: se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol, especialmente en casos de tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos como ISRS/IRSN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol.

El Aripiprazol no presenta interacciones clínicamente importantes con la famotidina, el valproato, el litio, el dextrometorfano, el omeprazol y la warfarina.

Alimentos y bebidas:

La solución oral no se debe diluir con otros líquidos o mezclar con algún alimento antes de su administración.

Se desaconseja la ingesta de alcohol en combinación con aripiprazol dado que puede potenciar los efectos depresores del sistema nervioso central, como la sedación.

Dosificación y Grupo Etario:

Forma de administración:

llimit solución se administra por vía oral.

llimit solución oral puede diluirse en un vaso de agua o jugos y puede administrarse con o sin alimentos. Junto con la solución oral de llimit se incluye una jeringa dosificadora graduada.

llimit solución oral debe usarse como tratamiento alternativo a llimit comprimidos en pacientes, ancianos, con dificultad para tragar llimit comprimidos y en niños.

Posología:

Adultos

La dosis recomendada de inicio de aripiprazol es de 10 ó 15 mg/día (es decir, 10 ó 15 ml de solución/día) con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas.

llimit puede estar indicado en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día (es decir, 10 a 30 ml de solución/día). No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 15 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no deberá exceder 30 mg/día.

Población pediátrica:

El tratamiento debería ser iniciado llimit en la presentación líquida (llimit solución oral 1mg/ml) a una dosis baja, con 2 mL (2mg) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg.

La dosis recomendada de mantenimiento para llimit es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas.

En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deberían ser administrados en incrementos de 5 de mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg.

ILIMIT es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente.

Pacientes de edad avanzada: la eficacia de llimit en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una

mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos.

Sexo: no es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Fumadores: no es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores debido al metabolismo de Ilimit.

Ajuste de la dosis debido a interacciones:

Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A4 ó CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada. Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inductores de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada

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. 2015008653 generado por concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.5.1., en el sentido de allegar los estudios solicitados y en el sentido de indicar que estas indicaciones se encuentran aprobadas igualmente por la FDA desde ya hace más de 5 años, para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

Composición: Cada 100 mL de solución contiene aripiprazol 100,0 mg

Forma farmacéutica: Solucion oral

Indicaciones: Ilimit está indicado en el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos en el Trastorno Bipolar I (en adultos y niños de 10 años en adelante), como monoterapia o coadyuvante con litio o valproato. En el mantenimiento como monoterapia o terapia adyuvante al tratamiento con Litio o Valproato en el Trastorno Bipolar I. Ilimit también está indicado en el tratamiento de la agitación

psicomotriz e irritabilidad en el Trastorno Autista en niños mayores de 6 años y adolescentes hasta los 17 años.

En cuenta a la indicación: Ilimit se indica como terapia adyuvante en pacientes que reciben antidepresivos en el tratamiento de Trastorno Depresivo Mayor. La Sala recomienda negarla por cuanto no allega información para sustentarla

Contraindicaciones:

Aripiprazol está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco.

Ancianos:

Aripiprazol no debe ser administrado en personas ancianas con psicosis asociada a demencia. Esto es debido a que el grupo de medicamentos antipsicóticos, pueden aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular, o en algunos casos el riesgo de fallecimiento en personas ancianas con demencia asociado a psicosis.

Precauciones y Advertencias:

Ancianos:

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de 3 veces, del riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce su mecanismo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos y/o otros pacientes, por lo que se deben utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. No se establece una relación causal entre el tratamiento con aripiprazol y el fallecimiento de pacientes ancianos con demencia.

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de la depresión:

Los pacientes con trastorno depresivo mayor, tanto adultos como en edad pediátrica, pueden experimentar un empeoramiento de sus síntomas y/o aparición de ideas suicidas, sobre todo al inicio del tratamiento. Cuando se hagan cambios en las dosis o si abandona abruptamente el tratamiento, por lo que los familiares y cuidadores deberán prestar atención y vigilar la posible aparición de los siguientes

síntomas: agitación, irritabilidad, pensar en provocarse daño y cambios inusuales de la conducta y humor.

Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, aumento de creatininfosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Se debe interrumpir el tratamiento y proporcionar el tratamiento médico apropiado. El manejo de estos pacientes debe incluir: interrupción inmediata de la droga antipsicótica y de toda otra droga que no sea esencial, control médico, tratamiento sintomático intensivo y de cualquier otro problema médico serio concomitante para el que se cuente con tratamiento específico. Si algún paciente requiere tratamiento antipsicótico luego de haber padecido este síndrome, es necesario realizar una evaluación estricta de la conveniencia de reintroducción del tratamiento y efectuarla bajo control médico porque se han informado recurrencias.

Hiperglucemia:

Se aconseja una monitorización clínica apropiada en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus.

Patología cardiovascular:

Se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. Puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. Se puede considerar una pauta de titulación más lenta en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos para el TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomarse las correspondientes medidas preventivas.

El tratamiento con aripiprazol puede asociarse con hipotensión ortostática, posiblemente por su efecto antagonista sobre los receptores alfa1-adrenérgicos. ILIMIT debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedad cardiovascular (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predisponen a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, tratamiento antihipertensivo).

Se ha observado que la incidencia de la prolongación del intervalo QT es comparable al placebo. Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT.

Convulsiones:

No se han reportado diferencias en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con aripipazol o con placebo. Sin embargo, como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Alteraciones hematológicas:

Debido a que se han reportado casos de agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, los factores de riesgo incluyen antecedentes de baja de glóbulos blancos, leucopenia o neutropenia, es recomendable el control hematológico y de ser necesaria la interrupción del tratamiento.

Disquinesia tardía:

En los pacientes en tratamiento con drogas antipsicóticas se puede desarrollar un síndrome potencialmente irreversible, de movimientos disquinéticos e involuntarios. Este síndrome es más común en los ancianos y especialmente en mujeres. Se cree que el riesgo de desarrollar este síndrome y la posibilidad de que se convierta en irreversible está ligado a la duración del tratamiento y a la cantidad acumulada de droga administrada al paciente. Sin embargo, aunque más raramente, también puede aparecer después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas.

No existe un tratamiento conocido para este síndrome aunque puede remitir parcial o completamente con la interrupción del tratamiento. Los antipsicóticos pueden disminuir los síntomas y enmascarar el problema subyacente.

Por tal motivo, aripiprazol debe prescribirse de manera de disminuir el riesgo de disquinesia tardía. El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse para los pacientes con evolución crónica y respuesta positiva a estos medicamentos y para los cuales no exista un tratamiento alternativo con eficacia similar y menor riesgo. Una vez decidido el tratamiento crónico éste debe realizarse con la dosis menor y durante el menor tiempo posible que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

Si aparecen signos de disquinesia tardía se debe considerar la discontinuación del tratamiento con ILIMIT. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir la continuación del tratamiento a pesar de la presencia de este síndrome.

Embarazo:

En los estudios en animales el Aripiprazol produjo toxicidad, incluyendo posibles efectos teratogénicos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Aripiprazol sólo debería emplearse durante el embarazo si los beneficios para la madre justifican el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el efecto del Aripiprazol sobre el trabajo de parto.

Lactancia:

Se desconoce si el Aripiprazol se elimina en la leche humana. Si los beneficios del fármaco justifican su administración a la madre, el médico deberá decidir la interrupción de la lactancia.

Uso geriátrico:

No se han observado diferencias cinéticas que justifiquen cambios en la dosis de los pacientes ancianos con esquizofrenia. Sin embargo, los pacientes ancianos con psicosis y enfermedad de Alzheimer pueden presentar un perfil de tolerancia diferente al de los sujetos jóvenes con esquizofrenia y requieren mayor control.

Retirada:

Tras la suspensión brusca del tratamiento con antipsicóticos, incluida Quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como náuseas, vómitos e insomnio. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, aripiprazol puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual

Reacciones adversas:

La frecuencia de reacciones adversas listadas a continuación se define siguiendo la siguiente

Clasificación: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: agitación, insomnio, ansiedad

Poco frecuentes: depresión

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: trastorno extrapiramidal, acatisia, temblor, vértigo, somnolencia, sedación, cefalea

Trastornos oculares:

Frecuentes: visión borrosa

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: taquicardia

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hipotensión ortostática

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dispepsia, vómitos, náuseas, estreñimiento, hipersecreción salivar

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: fatiga

Interacciones:

Por su acción antagonista sobre los receptores alfa₁ adrenérgicos, el Aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertas drogas antihipertensivas.

Aripiprazol debe utilizarse con precaución la administración concomitante con otros medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT o trastornos electrolíticos.

El metabolismo del Aripiprazol se efectúa por acción de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6.

Los fármacos que inducen el CYP3A4 (por ej: carbamazepina, rifampicina, efavirenz, nevirapina, rifanbutina, fenitoina, fenobarbital, primidona, hypericum perforatum, etc) pueden aumentar la depuración del Aripiprazol y disminuir sus concentraciones plasmáticas.

Los inhibidores del CYP3A4 (por ej: ketoconazol, itraconazol, inhibidores de la proteasa-ritonavir, indinavir, etc-) y el CYP2D6 (por ej.: quinidina, fluoxetina o paroxetina) pueden inhibir la eliminación de Aripiprazol y aumentar su concentración plasmática.

Ketoconazol, itraconazol: Cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con ketoconazol, la dosis de Aripiprazol debe reducirse a la mitad. Con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (itraconazol) debe efectuarse una reducción similar de la dosis. No se dispone información sobre interacciones con inhibidores débiles: eritromicina, jugo de pomelo. Cuando se interrumpe la administración del inhibidor del CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe aumentarse a los valores usuales.

Quinidina, fluoxetina, paroxetina: Cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con quinidina la dosis de Aripiprazol debe reducirse a la mitad. Con otros inhibidores potentes del CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina) debe efectuarse una

reducción similar de la dosis. Cuando se interrumpe la administración del inhibidor del CYP2D6, la dosis de Aripiprazol debe aumentarse a los valores usuales.

Carbamazepina: Cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con carbamazepina u otro inductor del CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe duplicarse (a 20 ó 30 mg/día). Todo aumento adicional de la dosis debe basarse en la evaluación clínica. Cuando se interrumpe la administración del inductor del CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe disminuirse a 10 ó 15 mg/día.

Síndrome serotoninérgico: se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol, especialmente en casos de tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos como ISRS/IRSN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol.

El Aripiprazol no presenta interacciones clínicamente importantes con la famotidina, el valproato, el litio, el dextrometorfano, el omeprazol y la warfarina.

Alimentos y bebidas:

La solución oral no se debe diluir con otros líquidos o mezclar con algún alimento antes de su administración.

Se desaconseja la ingesta de alcohol en combinación con aripiprazol dado que puede potenciar los efectos depresores del sistema nervioso central, como la sedación.

Dosificación y Grupo Etario:

Forma de administración:

Ilimit solución se administra por vía oral.

Ilimit solución oral puede diluirse en un vaso de agua o jugos y puede administrarse con o sin alimentos. Junto con la solución oral de Ilimit se incluye una jeringa dosificadora graduada.

Ilimit solución oral debe usarse como tratamiento alternativo a Ilimit comprimidos en pacientes, ancianos, con dificultad para tragar Ilimit comprimidos y en niños.

Posología:

Adultos

La dosis recomendada de inicio de aripiprazol es de 10 ó 15 mg/día (es decir, 10 ó 15 ml de solución/día) con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas.

Ilimit puede estar indicado en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día (es decir, 10 a 30 ml de solución/día). No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis

mayores a la dosis diaria de 15 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no deberá exceder 30 mg/día.

Población pediátrica:

El tratamiento debería ser iniciado llimit en la presentación líquida (llimit solución oral 1mg/ml) a una dosis baja, con 2 mL (2mg) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg. La dosis recomendada de mantenimiento para llimit es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas.

En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deberían ser administrados en incrementos de 5 de mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg.

ILIMIT es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente.

Pacientes de edad avanzada: la eficacia de llimit en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos.

Sexo: no es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Fumadores: no es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores debido al metabolismo de llimit.

Ajuste de la dosis debido a interacciones:

Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A4 ó CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada.

Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inductores de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.16.0.0.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.

3.1.5.3. PEROXIDO DE BENZOILO

Expediente : 20095018
 Radicado : 2015083956 / 2015088486
 Fecha : 10/07/2015
 Fecha C.R. : 12/11/2015
 Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol
 Fabricante : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol

El interesado presenta a la sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance con respecto a la evaluación farmacológica del producto Peroxido de Benzoilo, espuma tópica en aerosol para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.5.4., por cuanto no se allega información con la concentración solicitada.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. MODERIBA® 400 mg MODERIBA® 600 mg

Expediente : 20092441
 Radicado : 2015053420
 Fecha : 07/10/2015
 Interesado : AbbVie SAS
 Fabricante : Phateon Manufacturing Services LLC.

Composición: Cada tableta contiene 400.00 y 600.00 de ribavirina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

La Ribavirina está indicada para el tratamiento de hepatitis C crónica y sólo debe utilizarse como parte de un régimen de combinación. No se debe utilizar monoterapia con ribavirina.

Las tabletas de Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa -2a están indicadas para el tratamiento de pacientes adultos con infección por virus de hepatitis C crónica, positivo para ARN de VHC en suero, incluyendo pacientes con cirrosis compensada.

La combinación de las tabletas de ribavirina con peginterferón alfa-2a también están indicadas con pacientes coinfectados con VIH clínicamente estable, incluyendo pacientes con cirrosis compensada. Ribavirina, en combinación con peginterferón alfa-2a, está indicada en pacientes sin tratamiento previo y pacientes que han fallado con tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado) solo o en combinación con ribavirina.

Contraindicaciones:

Consultar también la información para prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para contraindicaciones relacionadas con cualquiera de estos productos.

- Hipersensibilidad a la ribavirina o a cualquiera de los excipientes.
- Mujeres embarazadas u hombres cuyas parejas femeninas están embarazadas. La Ribavirina no debe iniciarse hasta que se haya obtenido el reporte de una prueba de embarazo negativa inmediatamente antes del inicio de la terapia.
- Mujeres que estén lactando.
- Un historial de enfermedad cardíaca pre-existente severa, incluyendo enfermedad cardíaca inestable o no controlada, en los seis meses previos.
- Disfunción hepática severa o enfermedad hepática descompensada.
- Hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia, anemia depreanocítica).
- El inicio de peginterferón alfa-2a está contraindicado en pacientes con VIH-VHC con cirrosis y una calificación Child-Pugh ≥ 6 , excepto si sólo se debe a hiperbilirrubinemia indirecta provocada por fármacos tal como atazanavir e indinavir.

Precauciones y Advertencias:

Psiquiátrico y Sistema Nervioso Central (SNC):

Se han observado efectos severos sobre el SNC, particularmente depresión, ideas suicidas e intento de suicidio en algunos pacientes durante la terapia de combinación con ribavirina con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a e inclusive después de la

descontinuación del tratamiento, principalmente durante el periodo de monitoreo de 6 meses. Otros efectos sobre el SNC incluyen comportamiento agresivo (en ocasiones dirigido contra otros), confusión, y alteraciones del estado mental se han observado con interferones alfa. Los pacientes deben ser monitoreados de manera cercana en busca de signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen dichos síntomas, la seriedad potencial de estos efectos indeseables debe tenerse en mente por el médico que hace la prescripción y se debe considerar la necesidad de manejo terapéutico adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o si se identifican ideas suicidas, se recomienda que el tratamiento de combinación con ribavirina se descontinúe, y el paciente sea monitoreado con intervención psiquiátrica según sea apropiado.

Pacientes con existencia o historial de afecciones psiquiátricas severas:

Si el tratamiento de combinación con ribavirina y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a se considera necesario en pacientes con existencia o historial de afecciones psiquiátricas severas, este sólo deberá iniciarse después de haberse asegurado un manejo terapéutico y diagnóstico individualizado apropiado de la afección psiquiátrica.

Consultar la información para prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para información adicional sobre advertencias y precauciones especiales para uso relacionadas con cualquiera de estos productos.

Todos los pacientes en los estudios de hepatitis C crónica tuvieron una biopsia hepática antes de la inclusión, pero en ciertos casos (es decir, pacientes con genotipo 2 o 3); el tratamiento podría ser posible sin confirmación histológica. Las directrices de tratamiento actuales deben consultarse para saber si se requiere biopsia hepática antes de comenzar el tratamiento.

En pacientes con ALT normal, ocurre progresión de fibrosis en promedio a una tasa más lenta que en pacientes con ALT elevado. Esto debe considerarse en conjunto con otros factores, tal como genotipo de VHC, edad, manifestaciones extra hepáticas, riesgo de transmisión, etcétera, que influencia la decisión de tratar o no.

Riesgo teratogénico:

Antes de iniciar el tratamiento con ribavirina, el médico debe informar por completo al paciente del riesgo teratogénico de ribavirina, la necesidad de anticoncepción efectiva y continua, la posibilidad de que los métodos anticonceptivos podrían fallar y las posibles consecuencias de embarazo en caso de que ocurran durante tratamiento con ribavirina. Para monitoreo de embarazo en laboratorio, consultar las pruebas de laboratorio.

Carcinogenicidad:

La Ribavirina es mutagénica en algunos ensayos de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*. No se puede excluir un efecto carcinogénico potencial de Ribavirina.

Hemólisis y Sistema Cardiovascular:

Se observó una disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl en hasta 15% de los pacientes tratados durante 48 semanas con ribavirina 1000/1200 mg en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta 19% de los pacientes en combinación con interferón alfa-2a. Cuando ribavirina 800 mg se combinó con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, 3% de los pacientes tuvieron una disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl. El riesgo de desarrollar anemia es mayor en la población de mujeres. Aunque ribavirina no tiene efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada con ribavirina podría resultar en deterioro del funcionamiento cardíaco, o exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o ambos. Así, la ribavirina debe administrarse con cuidado a pacientes con enfermedad cardíaca pre-existente. El estado cardíaco debe evaluarse antes de iniciar la terapia y debe monitorearse clínicamente durante la terapia. Si ocurre cualquier deterioro, detener la terapia. Los pacientes con un historial de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, y/o trastornos arrítmicos previos o actuales deben monitorearse de manera cercana. Se recomienda que dichos pacientes que tienen anormalidades cardíacas pre-existentes tengan electrocardiogramas tomados antes y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) usualmente responden a terapia convencional pero podrían requerir discontinuación de la terapia. No hay datos en niños o adolescentes con un historial de enfermedad cardíaca.

Se han reportado pancitopenia y supresión de médula ósea en la literatura que ocurren dentro de 3 a 7 semanas después de la administración de ribavirina y un peginterferón concomitantemente con azatioprina. Esta mielotoxicidad fue reversible dentro de 4 a 6 semanas después de la discontinuación de la terapia antiviral contra VHC y azatioprina concomitante y no volvió a ocurrir después de la reintroducción de cualquier tratamiento solo.

El uso de la terapia de combinación de ribavirina y peginterferón alfa-2a en pacientes con hepatitis C crónica que fallaron en tratamientos previos no se ha estudiado adecuadamente en pacientes que descontinuaron la terapia previa para eventos adversos hematológicos. Los médicos que consideren tratamiento en estos pacientes deben ponderar cuidadosamente los riesgos versus los beneficios del re-tratamiento.

Hipersensibilidad aguda:

Si se produce una reacción de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, y anafilaxis), la ribavirina debe discontinuarse inmediatamente e instituirse terapia médica apropiada. Las erupciones transitorias no requieren interrupción de tratamiento.

Funcionamiento hepático:

En pacientes que desarrollan evidencia de descompensación hepática durante el tratamiento, debe discontinuarse ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a. Cuando el incremento en los niveles de ALT es progresivo y clínicamente significativo, a pesar de la reducción de dosis, o está acompañado por incremento de bilirrubina directa, se debe discontinuar la terapia.

Deterioro renal:

La farmacocinética de la ribavirina se altera en pacientes con disfunción renal debido a reducción de la depuración aparente en estos pacientes. Por lo tanto, se recomienda que el funcionamiento renal se evalúe en todos los pacientes antes del inicio de la ribavirina, preferentemente estimando la depuración de creatinina del paciente. Se observan incrementos sustanciales en concentraciones plasmáticas de ribavirina con el régimen de dosis recomendado en pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dl o con depuración de creatinina < 50 ml/minuto. Existen datos insuficientes sobre la seguridad y eficacia de ribavirina en dichos pacientes para respaldar recomendaciones para ajustes de dosis (consultar las Propiedades Farmacocinéticas). La terapia con ribavirina no debe iniciarse (o continuarse si ocurre deterioro renal mientras se está en tratamiento) en dichos pacientes, bajo hemodiálisis o no, a menos que esto se considere esencial. Se requiere precaución extrema. Las concentraciones de hemoglobina deben monitorearse intensivamente durante el tratamiento y se deben tomar acciones correctivas según sea necesario.

Cambios oculares:

La Ribavirina se utiliza en terapia de combinación con interferones alfa. Se ha reportado retinopatía incluyendo hemorragias retinales, manchas algodinosas, papiloedema neuropatía óptica y obstrucción de arteria o vena retinal que podría resultar en pérdida de la visión en casos raros con terapia de combinación con interferones alfa. Todos los pacientes deben someterse a un examen ocular en la línea basal. Cualquier paciente que se queje de disminución o pérdida de visión debe someterse rápidamente a un examen ocular completo. Los pacientes con trastornos oftalmológicos pre-existentes (por ejemplo, retinopatía diabética o hipertensiva) deben recibir exámenes oftalmológicos periódicos durante la terapia de combinación con interferones alfa. La terapia de combinación con interferones alfa debe discontinuarse en pacientes que desarrollen nuevos trastornos oftalmológicos o empeoramiento de estos.

Trasplante:

La seguridad y eficacia del tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina no se han establecido en pacientes con trasplantes de hígado y otros. Se han reportado rechazos de injerto hepático y renal con peginterferón alfa-2a, solo o en combinación con ribavirina.

Co-infección por VIH/VHC:

Consultar los documentos de las indicaciones respectivas de los medicamentos anti-retrovirales que se van a tomar concurrentemente con la terapia contra VHC para conciencia y manejo de toxicidades específicas de cada producto y el potencial incremento de toxicidades con peginterferón alfa-2a con o sin ribavirina. En los pacientes del estudio NR15961 concurrentemente tratados con terapia de estavudina e interferón con o sin ribavirina, la incidencia de pancreatitis y/o acidosis láctica fue 3% (12/398).

Los pacientes con hepatitis C crónica co-infectados con VIH y que recibieron Terapia Anti-Retroviral altamente activa (HAART) podrían estar bajo riesgo incrementado de efectos adversos serios (es decir, acidosis láctica; neuropatía periférica; pancreatitis).

Los pacientes co-infectados con cirrosis avanzada que reciben HAART podrían también estar bajo riesgo incrementado de descompensación hepática y posiblemente muerte si se tratan con ribavirina en combinación con interferones. Las variables de la línea basal en pacientes cirróticos co-infectados que podrían estar asociadas con descompensación hepática incluyen: incremento de bilirrubina sérica, disminución de hemoglobina, incremento de fosfatasa alcalina o disminución en el conteo de plaquetas, y tratamiento con didanosina (ddI). Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se agregue peginterferón alfa-2a y ribavirina a HAART.

El uso concomitante de ribavirina con zidovudina no se recomienda debido a un riesgo incrementado de anemia.

Durante el tratamiento, los pacientes co-infectados deben ser monitoreados de manera cercana, para signos y síntomas de descompensación hepática (incluyendo ascitis, encefalopatía, sangrado variceal, deterioro de funcionamiento sintéticos hepáticos, por ejemplo, calificación de Child-Pugh de 7 o mayor). La calificación de Child-Pugh podría verse afectada por factores relacionados con el tratamiento (es decir, hiperbilirrubinemia indirecta, disminución de albúmina) y no necesariamente atribuibles a descompensación hepática. El tratamiento con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a debe discontinuarse inmediatamente en pacientes con descompensación hepática.

La co-administración de ribavirina y didanosina no se recomienda debido al riesgo de toxicidad mitocondrial. Además, la co-administración de ribavirina y estavudina debe evitarse para limitar el riesgo de aumento de toxicidad mitocondrial.

Pruebas de laboratorio:

Se deben realizar pruebas hematológicas estándares y químicas sanguíneas (conteo de sangre completa [CBC] y diferencial, conteo de plaquetas, electrolitos, glucosa, creatinina sérica, pruebas de funcionamiento hepático, ácido úrico) en todos los pacientes antes de iniciar la terapia.

Los siguientes valores basales podrían considerarse aceptables (como una guía) antes del inicio de la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a:

- Hemoglobina ≥ 12 g/dl (mujeres); ≥ 13 g/dl (hombres)
- Plaquetas $\geq 90,000/\text{mm}^3$
- Conteo de neutrófilos $\geq 1,500/\text{m}^3$
- En pacientes co-infectados con VIH-VHC, están disponibles datos de seguridad y eficacia limitados en sujetos con conteos de CD4 menores a 200 células/ μL . Por lo tanto, se justifica tener cuidado en el tratamiento de pacientes con conteos bajos de CD4.

Se deben realizar evaluaciones de laboratorio en las semanas 2 y 4 de la terapia, y periódicamente de este punto en adelante según sea clínicamente apropiado.

El ácido úrico podría incrementarse con ribavirina debido a hemólisis y, por lo tanto, los pacientes predispuestos deben monitorearse cuidadosamente para desarrollo de gota.

Para mujeres con potencial reproductivo:

Los pacientes de sexo femenino deben tener una prueba de embarazo rutinaria realizada mensualmente durante el tratamiento y durante 6 meses posteriormente. Las parejas femeninas de pacientes masculinos deben tener una prueba de embarazo rutinaria realizada mensualmente durante el tratamiento y durante 6 meses posteriormente.

Trastornos dentales y periodontales:

Se han reportado trastornos dentales y periodontales, que podrían conducir a pérdida de dientes, en pacientes que reciben terapia de combinación con ribavirina. Además, boca seca podría tener un efecto dañino sobre los dientes y membranas mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de la ribavirina y peginterferón alfa-2a. Los pacientes deben lavar sus dientes minuciosamente dos veces al día y tener exámenes dentales regulares. Además, algunos pacientes podrían experimentar vómito. Si esta reacción ocurre, se les debe asesorar para enjuagar su boca minuciosamente posteriormente.

Lactosa:

Esta medicina contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar esta medicina.

Reacciones adversas:

Consultar la información para prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para efectos indeseables adicionales para cualquiera de estos productos.

Los eventos adversos reportados en pacientes que recibieron ribavirina en combinación con interferón alfa-2a son esencialmente los mismos que para aquellos reportados para la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a.

Dentro de las clases de sistema-órgano, las reacciones adversas se listan bajo los encabezados de frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10,000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de seriedad decreciente.

Hepatitis C crónica:

Los eventos adversos más frecuentemente reportados con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a 180 µg fueron en su mayoría leves a moderados en severidad. La mayoría de ellos fueron manejables sin la necesidad de discontinuar la terapia.

Hepatitis C crónica en pacientes no respondedores previos:

En general, el perfil de seguridad para ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a en pacientes no respondedores previos fue similar a aquel en pacientes sin tratamiento previo. En un estudio clínico de pacientes no respondedores a interferón alfa-2b pegilado/ribavirina, que expuso a pacientes a 48 o 72 semanas de tratamiento, la frecuencia de discontinuación por eventos adversos o anomalías de laboratorio de peginterferón alfa-2a y ribavirina fue 6% y 7%, respectivamente, en los grupos de 48 semanas y 12% y 13%, respectivamente en los grupos de 72 semanas. De igual forma, para pacientes con cirrosis o transición a cirrosis, las frecuencias de discontinuación por peginterferón alfa-2a y ribavirina fueron mayores en los grupos de tratamiento de 72 semanas (13% y 15%) que en los grupos de 48 semanas (6% y 6%). Los pacientes que discontinuaron la terapia previa con interferón pegilado alfa-2b/ribavirina debido a la toxicidad hematológica fueron excluidos del reclutamiento en este estudio.

En otro estudio clínico, los pacientes no respondedores con fibrosis o cirrosis avanzadas (calificación de Ishak de 3 a 6) y conteos de plaquetas en la línea basal tan bajas como 50,000/mm³ fueron tratados durante 48 semanas. Las anomalías de laboratorio hematológico observadas durante las primeras 20 semanas del estudio incluyeron anemia (26% de los pacientes experimentaron un nivel de hemoglobina de < 10 g/dl), neutropenia (30% experimentaron un ANC < 750 /mm³), y trombocitopenia (13% experimentaron un conteo de plaquetas $< 50,000$ /mm³).

Co-infección por Hepatitis C crónica y Virus de Inmunodeficiencia Humana:

En pacientes co-infectados por VIH-VHC, los perfiles de eventos adversos clínicos reportados para peginterferón alfa-2a, solo o en combinación con ribavirina, fueron similares a aquellos observados en pacientes mono-infectados por VHC. Otros efectos indeseables (que no fueron reportados en pacientes mono-infectados) se reportaron en $\geq 1\%$ a $\leq 2\%$ de los pacientes: hiperlactacidemia/ acidosis láctica, influenza, neumonía,

labilidad afectiva, apatía, tinitus, dolor faringolaríngeo, queilitis, lipodistrofia adquirida y cromaturia. El tratamiento con peginterferón alfa-2a en combinación con ribavirina se asoció con disminuciones en conteos de células CD4+ absolutos dentro de las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. La disminución en los conteos de célula CD4+ fue reversible después de la reducción de la dosis o suspensión de la terapia. El uso de peginterferón alfa-2a no tuvo impacto negativo observable sobre el control de viremia de VIH durante la terapia o monitoreo. Hay datos de seguridad limitados disponibles en pacientes co-infectados con conteos de células CD4+ < 200/ μ l. (consultar información para prescripción de peginterferón alfa-2a).

La Tabla 5 muestra los efectos indeseables reportados en pacientes que recibieron ribavirina y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a.

Tabla 5. Efectos indeseables reportados con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a para pacientes con VHC

Sistema corporal	Muy común	Común	No común	Raro	Muy raro	Frecuencia no conocida*
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$ a $< 1/10$	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$	$\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$	$< 1/10,000$	
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, candidiasis oral, herpes simple	Infección de las vías respiratorias inferiores, neumonía, infección de las vías urinarias, infección cutánea	Endocarditis, otitis externa		
Neoplasias benignas y malignas			Neoplasia hepática maligna			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, neutropenia	Trombocitopenia, linfadenopatía		Pancitopenia, anafilaxis	Anemia aplásica	Aplasia de célula roja pura
Trastornos del sistema inmunológicos			Sarcoidosis, tiroiditis	Lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide	Púrpura trombocito-pénica, trombótica o idiopática	Rechazo de injerto hepático y renal, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada
Trastornos endócrinos		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes			

Trastornos del metabolismo de y la nutrición	Anorexia		Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio	Alteración del estado de ánimo, trastornos emocionales, ansiedad, agresión, nerviosismo, disminución de la libido	Ideas suicidas, alucinaciones, enojo	Suicidio, trastorno psicótico		Manía, trastornos bipolares, ideas homicidas
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo, deterioro de la concentración	Deterioro de la memoria, síncope, debilitamiento, migraña, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, alteración del sabor, pesadillas, somnolencia	Neuropatía periférica	Coma, convulsiones, parálisis facial		
Trastornos oculares		Visión borrosa, dolor de ojo, inflamación ocular, xeroftalmia	Hemorragia retinal	Neuropatía óptica, papiloedema, trastorno vascular retinal, retinopatía, úlcera corneal	Pérdida de la visión	Desprendimiento retinal seroso
Trastornos del oído y el laberinto		Vértigo, dolor de oído	Pérdida auditiva			
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones, edema periférico		Infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, taquicardia supraventricular, arritmia, fibrilación auricular, pericarditis		

Trastornos vasculares		Ruborización	Hipertensión	Hemorragia cerebral		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Disnea, tos	Disnea por ejercicio, epistaxis, nasofaringitis, congestión sinusal, congestión nasal, rinitis, dolor de garganta	Sibilancia	Neumonitis intersticial con resultado fatal, embolia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea, dolor abdominal	Vómito, dispepsia, disfagia, ulceración de boca, sangrado gingival, glositis, estomatitis, flatulencia, estreñimiento, boca seca	Sangrado gastrointestinal, queilitis, gingivitis	Úlcera péptica, pancreatitis		Colitis isquémica, colitis ulcerativa
Trastornos hepatobiliares			Disfunción hepática	Insuficiencia hepática, colangitis, hígado graso		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis, prurito, piel seca	Erupción, incremento de la sudoración, psoriasis, urticaria, eczema, trastorno de la piel, reacción de fotosensibilidad, sudoraciones nocturnas			Necrólisis epidermal tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia, artralgia	Dolor de espalda, artritis, debilitamiento muscular, dolor óseo, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, calambres musculares		Miositis		Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios						Insuficiencia renal, síndrome nefrótico

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama		Impotencia				
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Pirexia, rigores, dolor, astenia, fatiga, reacción en el sitio de inyección, irritabilidad	Dolor torácico, enfermedad similar a influenza, malestar, letargia, bochornos, sed				
Investigaciones		Disminución de peso				
Lesión e intoxicación				Sobredosis de sustancia		

Valores de laboratorio:

En estudios clínicos de la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, la mayoría de los casos de los valores de laboratorio anormales se manejaron con modificaciones de dosis. Con el tratamiento de combinación de peginterferón alfa-2a y ribavirina, hasta 2% de los pacientes experimentaron incremento de los niveles de ALT que condujeron a modificación de la dosis o discontinuación del tratamiento.

La hemólisis es la toxicidad limitante de dosis de la terapia con ribavirina. Se observó una disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl en hasta 15% de los pacientes tratados durante 48 semanas con las tabletas de ribavirina 1000/1200 mg en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta 19% de los pacientes en combinación con interferón alfa-2a. Cuando las tabletas de ribavirina de 800 mg se combinó con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, 3% de los pacientes tuvieron una disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl. En la mayoría de los casos, la disminución en hemoglobina ocurrió en etapa temprana en el periodo de tratamiento y se estabilizó con un incremento compensatorio en reticulocitos.

La mayoría de los casos de anemia, leucopenia y trombocitopenia fueron leves (Grado 1 de WHO). Se reportaron cambios de laboratorio de grado 2 de WHO para hemoglobina (4% de los pacientes), leucocitos (24% de los pacientes) y plaquetas (2% de los pacientes). Se observó neutropenia moderada (conteo de neutrófilos absolutos (ANC): $0.749-0.5 \times 10^9/L$) y severa (ANC: $< 0.5 \times 10^9/L$) en 24% (216/887) y 5% (41/887) de los pacientes que recibieron 48 semanas de ribavirina 1000/1200 mg en combinación con peginterferón alfa-2a.

Se observó un incremento en los valores de ácido úrico y bilirrubina indirecta asociados con hemólisis en algunos pacientes tratados con ribavirina utilizada en combinación con

peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a y los valores regresaron a los niveles basales dentro de 4 semanas después del final de la terapia. En casos raros (2/755) esto se asoció con manifestación clínica (gota aguda).

Valores de laboratorio para pacientes co-infectados por VIH-VHC:

Aunque las toxicidades hematológicas de neutropenia, trombocitopenia y anemia ocurrieron más frecuentemente en pacientes co-infectados por VIH-VHC, la mayoría pudo manejarse por modificación de dosis y el uso de factores de crecimiento e infrecuentemente requirieron discontinuación prematura del tratamiento. Se observó una disminución en los niveles de ANC por debajo de 500 células/mm³ en 13% y 11% de los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a como monoterapia y terapia de combinación con ribavirina, respectivamente. Se observó disminución en plaquetas por debajo de 50,000/mm³ en 10% y 8% de los pacientes que recibieron monoterapia con peginterferón alfa-2a y terapia de combinación, respectivamente. Se reportó anemia (hemoglobina < 10 g/dL) en 7% y 14% de los pacientes tratados con monoterapia de con peginterferón alfa-2a o terapia de combinación, respectivamente.

Interacciones:

Se han realizado estudios de interacción con la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a, interferón alfa-2b y antiácidos. Las concentraciones de ribavirina son similares cuando se administra sola o concomitantemente con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2a.

Cualquier potencial de interacciones podría persistir hasta por 2 meses (5 vidas medias para ribavirina) después de suspender la terapia de ribavirina debido a la vida media prolongada.

Los resultados de estudios *in vitro* utilizando preparaciones de microsoma hepático de rata y humano no indicaron metabolismo mediado por enzima de citocromo P450 de la ribavirina. La Ribavirina no inhibe las enzimas del citocromo P450. No hay evidencia de estudios de toxicidad que indiquen que la ribavirina induce enzimas hepáticas. Por lo tanto, existe un potencial mínimo para interacciones basadas en enzima P450.

Antiácidos:

La biodisponibilidad de ribavirina 600 mg disminuyó por la co-administración con un antiácido que contenía magnesio, aluminio y meticona; el AUC_{0-t} disminuyó 14%. Es posible que la biodisponibilidad disminuida en este estudio se deba al tránsito retrasado de la ribavirina o pH modificado. Esta interacción no se considera clínicamente relevante.

Análogos de nucleósida:

La Ribavirina demostró *in vitro* inhibir la fosforilación de zidovudina y estavudina. La significancia clínica de estos hallazgos se desconoce. Sin embargo, estos hallazgo *in*

vitro dan pie a la posibilidad de que el uso concurrente de ribavirina con zidovudina o estavudina podría conducir a incremento de viremia plasmática de VIH. Por lo tanto, se recomienda que los niveles de ARN de VIH en plasma se monitoreen cercanamente en pacientes tratados con ribavirina concurrentemente con cualquiera de estos dos agentes. Si los niveles de ARN de VIH incrementan, se debe revisar el uso de ribavirina concomitantemente con inhibidores de transcriptasa inversa.

Didanosina (ddl):

No se recomienda la co-administración de ribavirina y didanosina. La exposición a didanosina o su metabolito activo (dideoxiadenosina 5'-trifosfato) aumenta *in vitro* cuando didanosina se co-administra con ribavirina. Se han reportado casos de insuficiencia hepática fatal así como neuropatía periférica, pancreatitis, e hiperlactatemia/acidosis láctica sintomática con el uso de la ribavirina.

Azatioprina:

La Ribavirina, por tener un efecto inhibitorio sobre la inosina monofosfato dehidrogenasa, podría interferir con el metabolismo de azatioprina posiblemente conduciendo a una acumulación de 6-metiliosina monofosfato (6-MTIMP), que se ha asociado con mielotoxicidad en pacientes tratados con azatioprina. El uso de ribavirina y peginterferón alfa-2a concomitantemente con azatioprina debe evitarse. En casos individuales en donde el beneficio de administrar ribavirina concomitantemente con azatioprina justifica el riesgo potencial, se recomienda que se realice monitoreo hematológico cercano durante el uso concomitante de azatioprina para identificar signos de mielotoxicidad, momento en el cual se debe detener el tratamiento con estos fármacos.

Pacientes co-infectados por VIH-VHC:

No se observó evidencia aparente de interacción farmacológica en 47 pacientes co-infectados por VIH-VHC que completaron un sub-estudio farmacocinético de 12 semanas para examinar el efecto de ribavirina sobre la fosforilación intracelular de algunos inhibidores de transcriptasa inversa nucleósida (NRTI) (lamivudina y zidovudina o estavudina). Sin embargo, debido a la alta variabilidad, los intervalos de confianza fueron muy amplios. No pareció afectarse la exposición plasmática de ribavirina por la administración concomitante de NRTI.

Se ha reportado exacerbación de anemia debido a ribavirina cuando zidovudina es parte del régimen utilizado para tratar VIH, aunque el mecanismo exacto sigue por elucidarse. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido a un riesgo incrementado de anemia. Se debe tener consideración en reemplazar zidovudina en un régimen de ART de combinación si esto ya está establecido. Esto sería particularmente importante en pacientes con un historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y administración:

El tratamiento debe iniciarse y ser monitorizado por un médico experimentado en el manejo de hepatitis C crónica.

Método de Administración:

Ribavirina tableta recubierta, se administra oralmente en dos dosis divididas, con alimentos (por la mañana y por la noche). Debido al potencial teratogénico de ribavirina, las Tabletas recubiertas no deben romperse ni triturarse.

Ribavirina tableta recubierta se utiliza en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a. La dosis exacta y la duración exacta del tratamiento dependen de la clase de interferón utilizado.

Favor consultar la información de prescripción para peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a. Para información adicional sobre dosis y duración de tratamiento cuando la ribavirina se utiliza en combinación con cualquiera de estos productos.

Ribavirina tabletas recubiertas en combinación con peginterferón alfa-2a:
Hepatitis C crónica – Pacientes sin tratamiento previo:

Dosis a administrarse:

La dosis recomendada de ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a para inyección depende del genotipo viral y el peso corporal del paciente (Tabla 1).

Duración del tratamiento:

La duración de la terapia combinada con peginterferón alfa-2a depende del genotipo viral.

Genotipo VHC1 y 4:

Los pacientes infectados con el genotipo VHC 1 que tienen ARN de VHC detectable en la semana 4, independientemente de la carga viral pre-tratamiento, deben recibir 48 semanas de terapia.

El tratamiento durante 24 semanas podría considerarse en:

- Pacientes infectados con genotipo VHC 1 con carga viral baja (LVL) ($\leq 800,000$ IU/mL) en línea basal que se tornan negativos para ARN de VHC en la semana 4 y permanecen negativos para ARN de VHC en la semana 24 o
- Pacientes infectados con el genotipo VHC 4 que se tornan negativos para ARN de VHC en la semana 4 y permanecen negativos para ARN de VHC en la semana 24.

Sin embargo, la duración del tratamiento de 24 semanas podría asociarse con un mayor riesgo de recaída en comparación a la duración de tratamiento de 48 semanas. La tolerabilidad a la terapia de combinación y los factores pronósticos adicionales tal como

grado de fibrosis deben tomarse en consideración cuando se decida la duración del tratamiento.

Acortar la duración del tratamiento en pacientes con genotipo 1 y carga viral alta (HVL) ($> 800,000$ IU/mL) en la línea basal que se tornan negativos para ARN de VHC en la semana 4 y permanecen negativos para ARN VHC en la semana 24 debe considerarse con precaución adicional ya que los datos limitados disponibles sugieren que esto podría impactar significativamente y negativamente la respuesta virológica sostenida.

Genotipo VHC 2 y 3:

Los pacientes infectados con el genotipo VHC 2 o 3 que tienen ARN de VHC detectable en la semana 4, independientemente de la carga viral pre-tratamiento, deben recibir 24 semanas de terapia.

El tratamiento por únicamente 16 semanas podría considerarse en pacientes seleccionados infectados con genotipo VHC 2 o 3 con LVL ($\leq 800,000$ IU/mL) en la línea basal que se tornan negativos para VHC para la semana 4 del tratamiento y permanecen negativos para VHC para la semana 16.

16 semanas de tratamiento podrían asociarse con una probabilidad inferior de respuesta y se asocia con un mayor riesgo de recaída que la duración de tratamiento de 24 semanas. La tolerabilidad a la terapia de combinación y la presencia de factores pronósticos o clínicos adicionales tal como grado de fibrosis deben tomarse en consideración cuando se consideren desviaciones de la duración del tratamiento estándar de 24 semanas.

Acortar la duración del tratamiento en pacientes infectados con genotipo 2 o 3 con HVL en la línea basal que se tornan negativos para VHC para la semana 4 debe considerarse con precaución adicional ya que esto podría impactar significativamente y negativamente la respuesta virológica sostenida (Tabla 1).

Genotipo de VHC 5 y 6:

Los datos disponibles para pacientes infectados con genotipo 5 o 6 son limitados; por lo tanto, se recomienda el tratamiento de combinación con 1000/1200 mg de ribavirina durante 48 semanas.

Tabla 1 Dosis de ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a para pacientes con VHC

Genotipo	Dosis diaria de ribavirina	Duración del tratamiento	Número de Tabletas recubiertas de 200/400/ 600 mg
Genotipo 1 LVL con RVR*	< 75 kg = 1000 mg	24 semanas o 48 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche) + 1 x 200 mg (1 por la noche)

	$\geq 75 \text{ kg} = 1200 \text{ mg}$		2 x 600 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
Genotipo 1 HVL con RVR*	$< 75 \text{ kg} = 1000 \text{ mg}$	48 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche) + 1 x 200 mg (1 por la noche)
	$\geq 75 \text{ kg} = 1200 \text{ mg}$		2 x 600 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
Genotipo 4 con RVR*	$< 75 \text{ kg} = 1000 \text{ mg}$	24 semanas o 48 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche) + 1 x 200 mg (1 por la noche)
	$\geq 75 \text{ kg} = 1200 \text{ mg}$		2 x 600 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
Genotipo 1 o 4 sin RVR*	$< 75 \text{ kg} = 1000 \text{ mg}$	48 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche) + 1 x 200 mg (1 por la noche)
	$\geq 75 \text{ kg} = 1200 \text{ mg}$		2 x 600 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
Genotipo 2 o 3 LVL con RVR**	800 mg ^(a)	16 semanas ^(a) o 24 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
Genotipo 2 o 3 HVL con RVR**	800 mg	24 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
Genotipo 2 o 3 sin RVR**	800 mg	24 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
*RVR = respuesta viral rápida (ARN de VHC indetectable) en la semana 4 y ARN de VHC indetectable en la semana 24; **RVR = respuesta viral rápida (negativa para ARN de VHC) para la semana 4 LVL= $\leq 800,000 \text{ IU/mL}$; HVL= $> 800,000 \text{ IU/mL}$ (a) Actualmente no es claro si una dosis mayor de ribavirina (por ejemplo, 1000/1200 mg/día basándose en el peso corporal) resulta en tasas de SVR mayores en comparación a la dosis de 800 mg/día, cuando el tratamiento se acorta a 16 semanas.			

El impacto clínico de un tratamiento inicial acortado de 16 semanas en lugar de 24 semanas se desconoce, tomando en consideración la necesidad de retratamiento de pacientes que no responden y pacientes recidivantes. El impacto de un régimen de tratamiento acortado inicial (16 semanas vs 24 semanas) sobre el éxito terapéutico de retratamiento para recaída o falta de respuesta se desconoce.

Hepatitis C crónica – Pacientes con experiencia de tratamiento:

La dosis recomendada de ribavirina, en combinación con 180 µg una vez a la semana de peginterferón alfa-2a, es 1000 mg diariamente o 1200 mg diariamente para pacientes < 75 kg y ≥ 75 kg, respectivamente, independientemente del genotipo.

Los pacientes que tienen virus detectable en la semana 12 deben detener la terapia. La duración total recomendada de la terapia es 48 semanas. Si los pacientes infectados con genotipo de virus 1, que no responden a tratamiento previo con peginterferón y ribavirina se consideran para tratamiento, la duración total recomendada de la terapia es 72 semanas.

Co-infección por VIH-VHC:

La dosis recomendada de la ribavirina, en combinación con 180 microgramos una vez a la semana, durante 48 semanas, de peginterferón alfa-2a, es la siguiente:

- Pacientes infectados con genotipo VHC 1 < 75 kg: 1000 mg diariamente
- Pacientes infectados con genotipo VHC 1 ≥ 75 kg: 1200 mg diariamente
- Los pacientes infectados con genotipo de VHC distinto al 1 deben recibir 800 mg diariamente.

No se ha estudiado adecuadamente una duración de terapia menor a 48 semanas.

Predictibilidad de respuesta y no-respuesta:

La respuesta virológica en etapa temprana para la semana 12 de terapia definida como una disminución de carga viral de 2 log o niveles indetectables de ARN de VHC ha demostrado ser predictiva para la respuesta sostenida (consultar la Tabla 2).

Tabla 2. Valor predictivo de respuesta virológica para la semana 12 a tratamiento con ribavirina y peginterferón con el régimen de dosis recomendado

Genotipo	Sin respuesta			Respuesta		
	Sin respuesta para la Semana 12	Sin respuesta sostenida	Valor predictivo	Respuesta para la Semana 12	Respuesta sostenida	Valor predictivo
Genotipo 1 (N = 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotipo 2 y 3 (N = 96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Se observó un valor predictivo similar en pacientes co-infectados por VIH-VHC tratados con monoterapia de peginterferón alfa-2a o en combinación con ribavirina (100% (130/130) o 98% (83/85), respectivamente). Se observaron valores predictivos positivos

de 45% (50/110) y 70% (59/84) para pacientes co-infectados por VIH-VHC genotipo 1 y genotipo 2/3 que recibieron terapia de combinación.

Predictabilidad de respuesta y no respuesta – Pacientes con experiencia de tratamiento:
En pacientes que no responden re-tratados por 48 o 72 semanas, la supresión viral en la semana 12 (ARN de VHC no detectable definido como < 50 IU/mL) ha demostrado ser predictiva para respuesta virológica sostenida. Las probabilidades de no alcanzar una respuesta virológica sostenida con 48 o 72 semanas de tratamiento si la supresión viral no se alcanzó para la semana 12 fueron 96% (363/380) y 96% (324/339), respectivamente. Las probabilidades de alcanzar una respuesta virológica sostenida con 48 o 72 semanas de tratamiento si la supresión viral se alcanzó en la semana 12 fueron 35% (20/57) y 57% (57/100), respectivamente.

Ribavirina Tabletas recubiertas en combinación con interferón alfa-2a:

Dosis a administrar:

La dosis recomendada de ribavirina en combinación con interferón alfa-2a para inyección depende del peso corporal del paciente (consultar la Tabla 3).

Duración del tratamiento:

Los pacientes deben tratarse con terapia de combinación con interferón alfa-2a durante al menos seis meses. Los pacientes con infecciones por VHC genotipo 1 deben recibir 48 semanas de terapia de combinación. En pacientes infectados con VHC de otros genotipos, la decisión para extender la terapia a 48 semanas debe basarse en otros factores pronósticos (tal como carga viral alta en la línea basa, género masculino, edad > 40 años, y evidencia de extensión de fibrosis).

Tabla 3. Recomendaciones de dosificación de ribavirina en combinación con interferón alfa-2a

Peso del paciente (kg)	Dosis diaria de ribavirina	Duración del tratamiento	Número de Tabletas recubiertas s de 200/400/600 mg
< 75	1000 mg	24 o 48 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche) + 1 x 200 mg (1 por la noche)
≥ 75	1200 mg	24 o 48 semanas	2 x 600 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)

Modificación de dosificación para reacciones adversas:

Consultar la información de prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para información adicional sobre ajuste de dosis y discontinuación del tratamiento para cualquiera de estos productos.

Si se producen reacciones adversas severas o anomalías de laboratorio durante la terapia de combinación con ribavirina, modificar las dosis de cada producto hasta que desaparezcan las reacciones adversas.

Se desarrollaron directrices en estudios clínicos para modificación de dosis (consultar Guías de Modificación de Dosis para Manejo de Anemia Producida por el Tratamiento, Tabla 4).

Si la intolerancia persiste después del ajuste de dosis, podría requerirse discontinuación de ribavirina o de ribavirina y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a.

Tabla 4. Guías de modificación de dosis de ribavirina tableta recubierta para manejo de Anemia producida por el tratamiento

Valores de laboratorio	Reducir sólo la dosis de ribavirina a 600 mg/día* si:	Descontinuar ribavirina si: **
Hemoglobina en pacientes con enfermedad no cardíaca	< 10 g/dl	< 8.5 g/dl
Hemoglobina: pacientes con historial de enfermedad cardíaca estable	Disminución > 2 g/dl en hemoglobina durante cualquier periodo de 4 semanas durante el tratamiento (reducción de dosis permanente)	< 12 g/dl a pesar de 4 semanas a dosis reducida
*Los pacientes cuya dosis de ribavirina se reduce a 600 mg diariamente reciben una tableta recubierta de 200 mg en la mañana y dos tabletas recubiertas de 200 mg o una tableta recubierta de 400 mg en la noche. ** Si la anomalía se invierte, ribavirina podría reiniciarse a 600 mg diariamente, e incrementarse de manera adicional a 800 mg diariamente a la discreción del médico tratante. Sin embargo, no se recomienda regresar a dosis mayores.		

Uso de ribavirina tableta recubierta en poblaciones especiales:

Deterioro renal:

Los regímenes de dosis recomendados de ribavirina dan pie a incrementos sustanciales en concentraciones plasmáticas de ribavirina en pacientes con deterioro renal. Existen datos insuficientes sobre la seguridad y eficacia de ribavirina en pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dl o depuración de creatinina < 50 ml/min, en hemodiálisis o no, para respaldar recomendaciones para ajustes de dosis. Por lo tanto, la ribavirina debe utilizarse en dichos pacientes sólo cuando se considere que esto es esencial. La terapia debe iniciarse (o continuarse si se produce deterioro renal mientras se está en terapia) con precaución extrema y monitoreo intensivo de concentraciones de hemoglobina, con acción correctiva, según sea necesaria, a lo largo del periodo de tratamiento.

Deterioro hepático:

El funcionamiento hepático no afecta la farmacocinética de la ribavirina (consultar Propiedades Farmacocinéticas). Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis de ribavirina en pacientes con deterioro hepático. El uso de peginterferón alfa-2a e interferón alfa-2a

está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada y otras formas de deterioro hepático severo.

Pacientes de edad avanzada mayores a 65 años de edad:

No parece haber un efecto relacionado con la edad significativo sobre la farmacocinética de ribavirina. Sin embargo, al igual que en pacientes más jóvenes, la función renal debe determinarse antes de la administración de ribavirina.

Pacientes menores a 18 años de edad:

El tratamiento con ribavirina tableta recubierta no se recomienda para uso en niños y adolescentes (< 18 años de edad) debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia en combinación con peginterferón alfa-2a e interferón alfa-2a.

Grupo Etario:

Mayores de 18 años, y en aquellos mayores de 65 años la función renal debería determinarse antes.

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. 2015009810 generado por concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2015, numeral 3.1.6.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión 7 (CCDS04920914; Septiembre 2014)
- Información para prescribir versión 7 (CCDS04920914; Septiembre 2014)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2015, numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta contiene 400.00 y 600.00 de ribavirina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

La Ribavirina está indicada para el tratamiento de hepatitis C crónica y sólo debe utilizarse como parte de un régimen de combinación. No se debe utilizar monoterapia con ribavirina.

Las tabletas de Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa -2a están indicadas para el tratamiento de pacientes adultos con infección por virus de hepatitis C crónica, positivo para ARN de VHC en suero, incluyendo pacientes con cirrosis compensada.

La combinación de las tabletas de ribavirina con peginterferón alfa-2a también están indicadas con pacientes coinfectados con VIH clínicamente estable, incluyendo pacientes con cirrosis compensada. Ribavirina, en combinación con peginterferón alfa-2a, está indicada en pacientes sin tratamiento previo y pacientes que han fallado con tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado) solo o en combinación con ribavirina.

Contraindicaciones:

Consultar también la información para prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para contraindicaciones relacionadas con cualquiera de estos productos.

- Hipersensibilidad a la ribavirina o a cualquiera de los excipientes.
- Mujeres embarazadas u hombres cuyas parejas femeninas están embarazadas. La Ribavirina no debe iniciarse hasta que se haya obtenido el reporte de una prueba de embarazo negativa inmediatamente antes del inicio de la terapia.
- Mujeres que estén lactando.
- Un historial de enfermedad cardíaca pre-existente severa, incluyendo enfermedad cardíaca inestable o no controlada, en los seis meses previos.
- Disfunción hepática severa o enfermedad hepática descompensada.
- Hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia, anemia deprimada).
- El inicio de peginterferón alfa-2a está contraindicado en pacientes con VIH-VHC con cirrosis y una calificación Child-Pugh ≥ 6 , excepto si sólo se debe a hiperbilirrubinemia indirecta provocada por fármacos tal como atazanavir e indinavir.

Precauciones y Advertencias:

Psiquiátrico y Sistema Nervioso Central (SNC):

Se han observado efectos severos sobre el SNC, particularmente depresión, ideas suicidas e intento de suicidio en algunos pacientes durante la terapia de combinación con ribavirina con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a e

inclusivo después de la discontinuación del tratamiento, principalmente durante el periodo de monitoreo de 6 meses. Otros efectos sobre el SNC incluyen comportamiento agresivo (en ocasiones dirigido contra otros), confusión, y alteraciones del estado mental se han observado con interferones alfa. Los pacientes deben ser monitoreados de manera cercana en busca de signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen dichos síntomas, la seriedad potencial de estos efectos indeseables debe tenerse en mente por el médico que hace la prescripción y se debe considerar la necesidad de manejo terapéutico adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o si se identifican ideas suicidas, se recomienda que el tratamiento de combinación con ribavirina se descontinúe, y el paciente sea monitoreado con intervención psiquiátrica según sea apropiado.

Pacientes con existencia o historial de afecciones psiquiátricas severas:

Si el tratamiento de combinación con ribavirina y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a se considera necesario en pacientes con existencia o historial de afecciones psiquiátricas severas, este sólo deberá iniciarse después de haberse asegurado un manejo terapéutico y diagnóstico individualizado apropiado de la afección psiquiátrica.

Consultar la información para prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para información adicional sobre advertencias y precauciones especiales para uso relacionadas con cualquiera de estos productos.

Todos los pacientes en los estudios de hepatitis C crónica tuvieron una biopsia hepática antes de la inclusión, pero en ciertos casos (es decir, pacientes con genotipo 2 o 3); el tratamiento podría ser posible sin confirmación histológica. Las directrices de tratamiento actuales deben consultarse para saber si se requiere biopsia hepática antes de comenzar el tratamiento.

En pacientes con ALT normal, ocurre progresión de fibrosis en promedio a una tasa más lenta que en pacientes con ALT elevado. Esto debe considerarse en conjunto con otros factores, tal como genotipo de VHC, edad, manifestaciones extra hepáticas, riesgo de transmisión, etcétera, que influencia la decisión de tratar o no.

Riesgo teratogénico:

Antes de iniciar el tratamiento con ribavirina, el médico debe informar por completo al paciente del riesgo teratogénico de ribavirina, la necesidad de anticoncepción efectiva y continua, la posibilidad de que los métodos anticonceptivos podrían fallar y las posibles consecuencias de embarazo en caso de que ocurran durante tratamiento con ribavirina. Para monitoreo de embarazo en laboratorio, consultar las pruebas de laboratorio.

Carcinogenicidad:

La Ribavirina es mutagénica en algunos ensayos de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*. No se puede excluir un efecto carcinogénico potencial de Ribavirina.

Hemólisis y Sistema Cardiovascular:

Se observó una disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl en hasta 15% de los pacientes tratados durante 48 semanas con ribavirina 1000/1200 mg en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta 19% de los pacientes en combinación con interferón alfa-2a. Cuando ribavirina 800 mg se combinó con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, 3% de los pacientes tuvieron una disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl. El riesgo de desarrollar anemia es mayor en la población de mujeres. Aunque ribavirina no tiene efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada con ribavirina podría resultar en deterioro del funcionamiento cardíaco, o exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o ambos. Así, la ribavirina debe administrarse con cuidado a pacientes con enfermedad cardíaca pre-existente. El estado cardíaco debe evaluarse antes de iniciar la terapia y debe monitorearse clínicamente durante la terapia. Si ocurre cualquier deterioro, detener la terapia. Los pacientes con un historial de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, y/o trastornos arrítmicos previos o actuales deben monitorearse de manera cercana. Se recomienda que dichos pacientes que tienen anomalías cardíacas pre-existentes tengan electrocardiogramas tomados antes y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) usualmente responden a terapia convencional pero podrían requerir discontinuación de la terapia. No hay datos en niños o adolescentes con un historial de enfermedad cardíaca.

Se han reportado pancitopenia y supresión de médula ósea en la literatura que ocurren dentro de 3 a 7 semanas después de la administración de ribavirina y un peginterferón concomitantemente con azatioprina. Esta mielotoxicidad fue reversible dentro de 4 a 6 semanas después de la discontinuación de la terapia antiviral contra VHC y azatioprina concomitante y no volvió a ocurrir después de la reintroducción de cualquier tratamiento solo.

El uso de la terapia de combinación de ribavirina y peginterferón alfa-2a en pacientes con hepatitis C crónica que fallaron en tratamientos previos no se ha estudiado adecuadamente en pacientes que discontinuaron la terapia previa para eventos adversos hematológicos. Los médicos que consideren tratamiento en estos pacientes deben ponderar cuidadosamente los riesgos versus los beneficios del re-tratamiento.

Hipersensibilidad aguda:

Si se produce una reacción de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, y anafilaxis), la ribavirina debe discontinuarse inmediatamente e instituirse terapia médica apropiada. Las erupciones transitorias no requieren interrupción de tratamiento.

Funcionamiento hepático:

En pacientes que desarrollan evidencia de descompensación hepática durante el tratamiento, debe discontinuarse ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a. Cuando el incremento en los niveles de ALT es progresivo y clínicamente significativo, a pesar de la reducción de dosis, o está acompañado por incremento de bilirrubina directa, se debe discontinuar la terapia.

Deterioro renal:

La farmacocinética de la ribavirina se altera en pacientes con disfunción renal debido a reducción de la depuración aparente en estos pacientes. Por lo tanto, se recomienda que el funcionamiento renal se evalúe en todos los pacientes antes del inicio de la ribavirina, preferentemente estimando la depuración de creatinina del paciente. Se observan incrementos sustanciales en concentraciones plasmáticas de ribavirina con el régimen de dosis recomendado en pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dl o con depuración de creatinina < 50 ml/minuto. Existen datos insuficientes sobre la seguridad y eficacia de ribavirina en dichos pacientes para respaldar recomendaciones para ajustes de dosis (consultar las Propiedades Farmacocinéticas). La terapia con ribavirina no debe iniciarse (o continuarse si ocurre deterioro renal mientras se está en tratamiento) en dichos pacientes, bajo hemodiálisis o no, a menos que esto se considere esencial. Se requiere precaución extrema. Las concentraciones de hemoglobina deben monitorearse intensivamente durante el tratamiento y se deben tomar acciones correctivas según sea necesario.

Cambios oculares:

La Ribavirina se utiliza en terapia de combinación con interferones alfa. Se ha reportado retinopatía incluyendo hemorragias retinales, manchas algodinosas, papiloedema, neuropatía óptica y obstrucción de arteria o vena retinal que podría resultar en pérdida de la visión en casos raros con terapia de combinación con interferones alfa. Todos los pacientes deben someterse a un examen ocular en la línea basal. Cualquier paciente que se queje de disminución o pérdida de visión debe someterse rápidamente a un examen ocular completo. Los pacientes con trastornos oftalmológicos pre-existentes (por ejemplo, retinopatía diabética o hipertensiva) deben recibir exámenes oftalmológicos periódicos durante la terapia

de combinación con interferones alfa. La terapia de combinación con interferones alfa debe discontinuarse en pacientes que desarrollen nuevos trastornos oftalmológicos o empeoramiento de estos.

Trasplante:

La seguridad y eficacia del tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina no se han establecido en pacientes con trasplantes de hígado y otros. Se han reportado rechazos de injerto hepático y renal con peginterferón alfa-2a, solo o en combinación con ribavirina.

Co-infección por VIH/VHC:

Consultar los documentos de las indicaciones respectivas de los medicamentos anti-retrovirales que se van a tomar concurrentemente con la terapia contra VHC para conciencia y manejo de toxicidades específicas de cada producto y el potencial incremento de toxicidades con peginterferón alfa-2a con o sin ribavirina. En los pacientes del estudio NR15961 concurrentemente tratados con terapia de estavudina e interferón con o sin ribavirina, la incidencia de pancreatitis y/o acidosis láctica fue 3% (12/398).

Los pacientes con hepatitis C crónica co-infectados con VIH y que recibieron Terapia Anti-Retroviral a Altamente Activa (HAART) podrían estar bajo riesgo incrementado de efectos adversos serios (es decir, acidosis láctica; neuropatía periférica; pancreatitis).

Los pacientes co-infectados con cirrosis avanzada que reciben HAART podrían también estar bajo riesgo incrementado de descompensación hepática y posiblemente muerte si se tratan con ribavirina en combinación con interferones. Las variables de la línea basal en pacientes cirróticos co-infectados que podrían estar asociadas con descompensación hepática incluyen: incremento de bilirrubina sérica, disminución de hemoglobina, incremento de fosfatasa alcalina o disminución en el conteo de plaquetas, y tratamiento con didanosina (ddl). Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se agregue peginterferón alfa-2a y ribavirina a HAART.

El uso concomitante de ribavirina con zidovudina no se recomienda debido a un riesgo incrementado de anemia.

Durante el tratamiento, los pacientes co-infectados deben ser monitoreados de manera cercana, para signos y síntomas de descompensación hepática (incluyendo ascitis, encefalopatía, sangrado variceal, deterioro de funcionamiento sintéticos hepáticos, por ejemplo, calificación de Child-Pugh de 7 o mayor). La calificación de Child-Pugh podría verse afectada por factores relacionados con el tratamiento (es decir, hiperbilirrubinemia indirecta, disminución de albúmina) y no necesariamente atribuibles a descompensación hepática. El tratamiento con

ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a debe discontinuarse inmediatamente en pacientes con descompensación hepática.

La co-administración de ribavirina y didanosina no se recomienda debido al riesgo de toxicidad mitocondrial. Además, la co-administración de ribavirina y estavudina debe evitarse para limitar el riesgo de aumento de toxicidad mitocondrial.

Pruebas de laboratorio:

Se deben realizar pruebas hematológicas estándares y químicas sanguíneas (conteo de sangre completa [CBC] y diferencial, conteo de plaquetas, electrolitos, glucosa, creatinina sérica, pruebas de funcionamiento hepático, ácido úrico) en todos los pacientes antes de iniciar la terapia.

Los siguientes valores basales podrían considerarse aceptables (como una guía) antes del inicio de la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a:

- Hemoglobina ≥ 12 g/dl (mujeres); ≥ 13 g/dl (hombres)
- Plaquetas $\geq 90,000/\text{mm}^3$
- Conteo de neutrófilos $\geq 1,500/\text{m}^3$
- En pacientes co-infectados con VIH-VHC, están disponibles datos de seguridad y eficacia limitados en sujetos con conteos de CD4 menores a 200 células/ μL . Por lo tanto, se justifica tener cuidado en el tratamiento de pacientes con conteos bajos de CD4.

Se deben realizar evaluaciones de laboratorio en las semanas 2 y 4 de la terapia, y periódicamente de este punto en adelante según sea clínicamente apropiado.

El ácido úrico podría incrementarse con ribavirina debido a hemólisis y, por lo tanto, los pacientes predispuestos deben monitorearse cuidadosamente para desarrollo de gota.

Para mujeres con potencial reproductivo:

Los pacientes de sexo femenino deben tener una prueba de embarazo rutinaria realizada mensualmente durante el tratamiento y durante 6 meses posteriormente. Las parejas femeninas de pacientes masculinos deben tener una prueba de embarazo rutinaria realizada mensualmente durante el tratamiento y durante 6 meses posteriormente.

Trastornos dentales y periodontales:

Se han reportado trastornos dentales y periodontales, que podrían conducir a pérdida de dientes, en pacientes que reciben terapia de combinación con ribavirina. Además, boca seca podría tener un efecto dañino sobre los dientes y membranas

mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de la ribavirina y peginterferón alfa-2a. Los pacientes deben lavar sus dientes minuciosamente dos veces al día y tener exámenes dentales regulares. Además, algunos pacientes podrían experimentar vómito. Si esta reacción ocurre, se les debe asesorar para enjuagar su boca minuciosamente posteriormente.

Lactosa:

Esta medicina contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactasa no deben tomar esta medicina.

Reacciones adversas:

Consultar la información para prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para efectos indeseables adicionales para cualquiera de estos productos.

Los eventos adversos reportados en pacientes que recibieron ribavirina en combinación con interferón alfa-2a son esencialmente los mismos que para aquellos reportados para la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a.

Dentro de las clases de sistema-órgano, las reacciones adversas se listan bajo los encabezados de frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y muy raro ($< 1/10,000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de seriedad decreciente.

Hepatitis C crónica:

Los eventos adversos más frecuentemente reportados con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a 180 µg fueron en su mayoría leves a moderados en severidad. La mayoría de ellos fueron manejables sin la necesidad de discontinuar la terapia.

Hepatitis C crónica en pacientes no respondedores previos:

En general, el perfil de seguridad para ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a en pacientes no respondedores previos fue similar a aquel en pacientes sin tratamiento previo. En un estudio clínico de pacientes no respondedores a interferón alfa-2b pegilado/ribavirina, que expuso a pacientes a 48 o 72 semanas de tratamiento, la frecuencia de discontinuación por eventos adversos o anormalidades de laboratorio de peginterferón alfa-2a y ribavirina fue 6% y 7%, respectivamente, en los grupos de 48 semanas y 12% y 13%, respectivamente en los grupos de 72 semanas. De igual forma, para pacientes con cirrosis o transición

a cirrosis, las frecuencias de discontinuación por peginterferón alfa-2a y ribavirina fueron mayores en los grupos de tratamiento de 72 semanas (13% y 15%) que en los grupos de 48 semanas (6% y 6%). Los pacientes que discontinuaron la terapia previa con interferón pegilado alfa-2b/ribavirina debido a la toxicidad hematológica fueron excluidos del reclutamiento en este estudio.

En otro estudio clínico, los pacientes no respondedores con fibrosis o cirrosis avanzadas (calificación de Ishak de 3 a 6) y conteos de plaquetas en la línea basal tan bajas como 50,000/mm³ fueron tratados durante 48 semanas. Las anormalidades de laboratorio hematológico observadas durante las primeras 20 semanas del estudio incluyeron anemia (26% de los pacientes experimentaron un nivel de hemoglobina de < 10 g/dl), neutropenia (30% experimentaron un ANC < 750/mm³), y trombocitopenia (13% experimentaron un conteo de plaquetas < 50,000/mm³).

Co-infección por Hepatitis C crónica y Virus de Inmunodeficiencia Humana:

En pacientes co-infectados por VIH-VHC, los perfiles de eventos adversos clínicos reportados para peginterferón alfa-2a, solo o en combinación con ribavirina, fueron similares a aquellos observados en pacientes mono-infectados por VHC. Otros efectos indeseables (que no fueron reportados en pacientes mono-infectados) se reportaron en $\geq 1\%$ a $\leq 2\%$ de los pacientes: hiperlactacidemia/ acidosis láctica, influenza, neumonía, labilidad afectiva, apatía, tinitus, dolor faringolaríngeo, queilitis, lipodistrofia adquirida y cromaturia. El tratamiento con peginterferón alfa-2a en combinación con ribavirina se asoció con disminuciones en conteos de células CD4+ absolutos dentro de las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. La disminución en los conteos de célula CD4+ fue reversible después de la reducción de la dosis o suspensión de la terapia. El uso de peginterferón alfa-2a no tuvo impacto negativo observable sobre el control de viremia de VIH durante la terapia o monitoreo. Hay datos de seguridad limitados disponibles en pacientes co-infectados con conteos de células CD4+ < 200/ μ l. (consultar información para prescripción de peginterferón alfa-2a).

La Tabla 5 muestra los efectos indeseables reportados en pacientes que recibieron ribavirina y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a.

Tabla 5. Efectos indeseables reportados con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a para pacientes con VHC

Sistema corporal	Muy común	Común	No común	Raro	Muy raro	Frecuencia no conocida*
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$ a $< 1/10$	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$	$\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$	$< 1/10,000$	

Infecciones e infestaciones		Infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, candidiasis oral, herpes simple	Infección de las vías respiratorias inferiores, neumonía, infección de las vías urinarias, infección cutánea	Endocarditis, otitis externa		
Neoplasias benignas y malignas			Neoplasia hepática maligna			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, neutropenia	Trombocitopenia, linfadenopatía		Pancitopenia , anafilaxis	Anemia aplásica	Aplasia de célula roja pura
Trastornos del sistema inmunológicos			Sarcoidosis, tiroiditis	Lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide	Púrpura trombocit o-pénica, trombótica o idiopática	Rechazo de injerto hepático y renal, enfermedad de Vogt- Koyanagi- Harada
Trastornos endócrinos		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes			
Trastornos del metabolismo de y la nutrición	Anorexia		Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio	Alteración del estado de ánimo, trastornos emocionales, ansiedad, agresión, nerviosismo, disminución de la libido	Ideas suicidas, alucinaciones, enojo	Suicidio, trastorno psicótico		Manía, trastornos bipolares, ideas homicidas

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo, deterioro de la concentración	Deterioro de la memoria, síncope, debilitamiento, migraña, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, alteración del sabor, pesadillas, somnolencia	Neuropatía periférica	Coma, convulsiones, parálisis facial		
Trastornos oculares		Visión borrosa, dolor de ojo, inflamación ocular, xeroftalmia	Hemorragia retinal	Neuropatía óptica, papiloedema, trastorno vascular retinal, retinopatía, úlcera corneal	Pérdida de la visión	Desprendimiento retinal seroso
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo, dolor de oído	Pérdida auditiva			
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones, edema periférico		Infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, taquicardia supraventricular, arritmia, fibrilación auricular, pericarditis		
Trastornos vasculares		Ruborización	Hipertensión	Hemorragia cerebral		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Disnea, tos	Disnea por ejercicio, epistaxis, nasofaringitis, congestión sinusal, congestión nasal, rinitis,	Sibilancia	Neumonitis intersticial con resultado fatal, embolia pulmonar		

		dolor de garganta				
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea, dolor abdominal	Vómito, dispepsia, disfagia, ulceración de boca, sangrado gingival, glositis, estomatitis, flatulencia, estreñimiento, boca seca	Sangrado gastrointestinal, queilitis, gingivitis	Úlcera péptica, pancreatitis		Colitis isquémica, colitis ulcerativa
Trastornos hepatobiliares			Disfunción hepática	Insuficiencia hepática, colangitis, hígado graso		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis, prurito, piel seca	Erupción, incremento de la sudoración, psoriasis, urticaria, eczema, trastorno de la piel, reacción de fotosensibilidad, sudoraciones nocturnas			Necrólisis epidermal tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia, artralgia	Dolor de espalda, artritis, debilitamiento muscular, dolor óseo, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, calambres musculares		Miositis		Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios						Insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama		Impotencia				
Trastornos generales y afecciones en el	Pirexia, rigores, dolor,	Dolor torácico, enfermedad similar a				

sitio de administración	astenia, fatiga, reacción en el sitio de inyección, irritabilidad	influenza, malestar, letargia, bochornos, sed				
Investigaciones		Disminución de peso				
Lesión e intoxicación				Sobredosis de sustancia		

Valores de laboratorio:

En estudios clínicos de la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, la mayoría de los casos de los valores de laboratorio anormales se manejaron con modificaciones de dosis. Con el tratamiento de combinación de peginterferón alfa-2a y ribavirina, hasta 2% de los pacientes experimentaron incremento de los niveles de ALT que condujeron a modificación de la dosis o discontinuación del tratamiento.

La hemólisis es la toxicidad limitante de dosis de la terapia con ribavirina. Se observó una disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl en hasta 15% de los pacientes tratados durante 48 semanas con las tabletas de ribavirina 1000/1200 mg en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta 19% de los pacientes en combinación con interferón alfa-2a. Cuando las tabletas de ribavirina de 800 mg se combinó con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, 3% de los pacientes tuvieron una disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl. En la mayoría de los casos, la disminución en hemoglobina ocurrió en etapa temprana en el periodo de tratamiento y se estabilizó con un incremento compensatorio en reticulocitos.

La mayoría de los casos de anemia, leucopenia y trombocitopenia fueron leves (Grado 1 de WHO). Se reportaron cambios de laboratorio de grado 2 de WHO para hemoglobina (4% de los pacientes), leucocitos (24% de los pacientes) y plaquetas (2% de los pacientes). Se observó neutropenia moderada (conteo de neutrófilos absolutos (ANC): $0.749-0.5 \times 10^9/L$) y severa (ANC: $< 0.5 \times 10^9/L$) en 24% (216/887) y 5% (41/887) de los pacientes que recibieron 48 semanas de ribavirina 1000/1200 mg en combinación con peginterferón alfa-2a.

Se observó un incremento en los valores de ácido úrico y bilirrubina indirecta asociados con hemólisis en algunos pacientes tratados con ribavirina utilizada en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a y los valores regresaron a los niveles basales dentro de 4 semanas después del final de la terapia. En casos raros (2/755) esto se asoció con manifestación clínica (gota aguda).

Valores de laboratorio para pacientes co-infectados por VIH-VHC:

Aunque las toxicidades hematológicas de neutropenia, trombocitopenia y anemia ocurrieron más frecuentemente en pacientes co-infectados por VIH-VHC, la mayoría pudo manejarse por modificación de dosis y el uso de factores de crecimiento e infrecuentemente requirieron discontinuación prematura del tratamiento. Se observó una disminución en los niveles de ANC por debajo de 500 células/mm³ en 13% y 11% de los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a como monoterapia y terapia de combinación con ribavirina, respectivamente. Se observó disminución en plaquetas por debajo de 50,000/mm³ en 10% y 8% de los pacientes que recibieron monoterapia con peginterferón alfa-2a y terapia de combinación, respectivamente. Se reportó anemia (hemoglobina < 10 g/dL) en 7% y 14% de los pacientes tratados con monoterapia de con peginterferón alfa-2a o terapia de combinación, respectivamente.

Interacciones:

Se han realizado estudios de interacción con la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a, interferón alfa-2b y antiácidos. Las concentraciones de ribavirina son similares cuando se administra sola o concomitantemente con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2a.

Cualquier potencial de interacciones podría persistir hasta por 2 meses (5 vidas medias para ribavirina) después de suspender la terapia de ribavirina debido a la vida media prolongada.

Los resultados de estudios *in vitro* utilizando preparaciones de microsoma hepático de rata y humano no indicaron metabolismo mediado por enzima de citocromo P450 de la ribavirina. La Ribavirina no inhibe las enzimas del citocromo P450. No hay evidencia de estudios de toxicidad que indiquen que la ribavirina induce enzimas hepáticas. Por lo tanto, existe un potencial mínimo para interacciones basadas en enzima P450.

Antiácidos:

La biodisponibilidad de ribavirina 600 mg disminuyó por la co-administración con un antiácido que contenía magnesio, aluminio y meticona; el AUC_{0-t} disminuyó 14%. Es posible que la biodisponibilidad disminuida en este estudio se deba al tránsito retrasado de la ribavirina o pH modificado. Esta interacción no se considera clínicamente relevante.

Análogos de nucleósida:

La Ribavirina demostró *in vitro* inhibir la fosforilación de zidovudina y estavudina. La significancia clínica de estos hallazgos se desconoce. Sin embargo, estos hallazgo *in vitro* dan pie a la posibilidad de que el uso concurrente de ribavirina con

zidovudina o estavudina podría conducir a incremento de viremia plasmática de VIH. Por lo tanto, se recomienda que los niveles de ARN de VIH en plasma se monitoreen cercanamente en pacientes tratados con ribavirina concurrentemente con cualquiera de estos dos agentes. Si los niveles de ARN de VIH incrementan, se debe revisar el uso de ribavirina concomitantemente con inhibidores de transcriptasa inversa.

Didanosina (ddI):

No se recomienda la co-administración de ribavirina y didanosina. La exposición a didanosina o su metabolito activo (dideoxiadenosina 5'-trifosfato) aumenta *in vitro* cuando didanosina se co-administra con ribavirina. Se han reportado casos de insuficiencia hepática fatal así como neuropatía periférica, pancreatitis, e hiperlactatemia/acidosis láctica sintomática con el uso de la ribavirina.

Azatioprina:

La Ribavirina, por tener un efecto inhibitorio sobre la inosina monofosfato dehidrogenasa, podría interferir con el metabolismo de azatioprina posiblemente conduciendo a una acumulación de 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), que se ha asociado con mielotoxicidad en pacientes tratados con azatioprina. El uso de ribavirina y peginterferón alfa-2a concomitantemente con azatioprina debe evitarse. En casos individuales en donde el beneficio de administrar ribavirina concomitantemente con azatioprina justifica el riesgo potencial, se recomienda que se realice monitoreo hematológico cercano durante el uso concomitante de azatioprina para identificar signos de mielotoxicidad, momento en el cual se debe detener el tratamiento con estos fármacos.

Pacientes co-infectados por VIH-VHC:

No se observó evidencia aparente de interacción farmacológica en 47 pacientes co-infectados por VIH-VHC que completaron un sub-estudio farmacocinético de 12 semanas para examinar el efecto de ribavirina sobre la fosforilación intracelular de algunos inhibidores de transcriptasa inversa nucleósida (NRTI) (lamivudina y zidovudina o estavudina). Sin embargo, debido a la alta variabilidad, los intervalos de confianza fueron muy amplios. No pareció afectarse la exposición plasmática de ribavirina por la administración concomitante de NRTI.

Se ha reportado exacerbación de anemia debido a ribavirina cuando zidovudina es parte del régimen utilizado para tratar VIH, aunque el mecanismo exacto sigue por elucidarse. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido a un riesgo incrementado de anemia. Se debe tener consideración en reemplazar zidovudina en un régimen de ART de combinación si esto ya está

establecido. Esto sería particularmente importante en pacientes con un historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y administración:

El tratamiento debe iniciarse y ser monitorizado por un médico experimentado en el manejo de hepatitis C crónica.

Método de Administración:

Ribavirina tableta recubierta, se administra oralmente en dos dosis divididas, con alimentos (por la mañana y por la noche). Debido al potencial teratogénico de ribavirina, las Tabletas recubiertas no deben romperse ni triturarse.

Ribavirina tableta recubierta se utiliza en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a. La dosis exacta y la duración exacta del tratamiento dependen de la clase de interferón utilizado.

Favor consultar la información de prescripción para peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a. Para información adicional sobre dosis y duración de tratamiento cuando la ribavirina se utiliza en combinación con cualquiera de estos productos.

**Ribavirina tabletas recubiertas en combinación con peginterferón alfa-2a:
Hepatitis C crónica – Pacientes sin tratamiento previo:**

Dosis a administrarse:

La dosis recomendada de ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a para inyección depende del genotipo viral y el peso corporal del paciente (Tabla 1).

Duración del tratamiento:

La duración de la terapia combinada con peginterferón alfa-2a depende del genotipo viral.

Genotipo VHC1 y 4:

Los pacientes infectados con el genotipo VHC 1 que tienen ARN de VHC detectable en la semana 4, independientemente de la carga viral pre-tratamiento, deben recibir 48 semanas de terapia.

El tratamiento durante 24 semanas podría considerarse en:

- Pacientes infectados con genotipo VHC 1 con carga viral baja (LVL) ($\leq 800,000$ IU/mL) en línea basal que se tornan negativos para ARN de VHC en la semana 4 y permanecen negativos para ARN de VHC en la semana 24 o

- Pacientes infectados con el genotipo VHC 4 que se tornan negativos para ARN de VHC en la semana 4 y permanecen negativos para ARN de VHC en la semana 24.

Sin embargo, la duración del tratamiento de 24 semanas podría asociarse con un mayor riesgo de recaída en comparación a la duración de tratamiento de 48 semanas. La tolerabilidad a la terapia de combinación y los factores pronósticos adicionales tal como grado de fibrosis deben tomarse en consideración cuando se decida la duración del tratamiento.

Acortar la duración del tratamiento en pacientes con genotipo 1 y carga viral alta (HVL) ($> 800,000$ IU/mL) en la línea basal que se tornan negativos para ARN de VHC en la semana 4 y permanecen negativos para ARN VHC en la semana 24 debe considerarse con precaución adicional ya que los datos limitados disponibles sugieren que esto podría impactar significativamente y negativamente la respuesta virológica sostenida.

Genotipo VHC 2 y 3:

Los pacientes infectados con el genotipo VHC 2 o 3 que tienen ARN de VHC detectable en la semana 4, independientemente de la carga viral pre-tratamiento, deben recibir 24 semanas de terapia.

El tratamiento por únicamente 16 semanas podría considerarse en pacientes seleccionados infectados con genotipo VHC 2 o 3 con LVL ($\leq 800,000$ IU/mL) en la línea basal que se tornan negativos para VHC para la semana 4 del tratamiento y permanecen negativos para VHC para la semana 16.

16 semanas de tratamiento podrían asociarse con una probabilidad inferior de respuesta y se asocia con un mayor riesgo de recaída que la duración de tratamiento de 24 semanas. La tolerabilidad a la terapia de combinación y la presencia de factores pronósticos o clínicos adicionales tal como grado de fibrosis deben tomarse en consideración cuando se consideren desviaciones de la duración del tratamiento estándar de 24 semanas.

Acortar la duración del tratamiento en pacientes infectados con genotipo 2 o 3 con HVL en la línea basal que se tornan negativos para VHC para la semana 4 debe considerarse con precaución adicional ya que esto podría impactar significativamente y negativamente la respuesta virológica sostenida (Tabla 1).

Genotipo de VHC 5 y 6:

Los datos disponibles para pacientes infectados con genotipo 5 o 6 son limitados; por lo tanto, se recomienda el tratamiento de combinación con 1000/1200 mg de ribavirina durante 48 semanas.

Tabla 1 Dosis de ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a para pacientes con VHC

Genotipo	Dosis diaria de ribavirina	Duración del tratamiento	Número de Tabletas recubiertas de 200/400/ 600 mg
Genotipo 1 LVL con RVR*	< 75 kg = 1000 mg	24 semanas o 48 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche) + 1 x 200 mg (1 por la noche)
	≥ 75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
Genotipo 1 HVL con RVR*	< 75 kg = 1000 mg	48 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche) + 1 x 200 mg (1 por la noche)
	≥ 75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
Genotipo 4 con RVR*	< 75 kg = 1000 mg	24 semanas o 48 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche) + 1 x 200 mg (1 por la noche)
	≥ 75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
Genotipo 1 o 4 sin RVR*	< 75 kg = 1000 mg	48 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche) + 1 x 200 mg (1 por la noche)
	≥ 75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
Genotipo 2 o 3 LVL con RVR**	800 mg ^(a)	16 semanas ^(a) o 24 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
Genotipo 2 o 3 HVL con RVR**	800 mg	24 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
Genotipo 2 o 3 sin RVR**	800 mg	24 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
*RVR = respuesta viral rápida (ARN de VHC indetectable) en la semana 4 y ARN de VHC indetectable en la semana 24; **RVR = respuesta viral rápida (negativa para ARN de VHC) para la semana 4 LVL= ≤ 800,000 IU/mL; HVL= > 800,000 IU/mL (a) Actualmente no es claro si una dosis mayor de ribavirina (por ejemplo, 1000/1200 mg/día basándose en el peso corporal) resulta en tasas de SVR mayores en comparación a la dosis de 800 mg/día, cuando el tratamiento se acorta a 16 semanas.			

El impacto clínico de un tratamiento inicial acortado de 16 semanas en lugar de 24 semanas se desconoce, tomando en consideración la necesidad de retratamiento de pacientes que no responden y pacientes recidivantes. El impacto de un régimen de tratamiento acortado inicial (16 semanas vs 24 semanas) sobre el éxito terapéutico de retratamiento para recaída o falta de respuesta se desconoce.

Hepatitis C crónica – Pacientes con experiencia de tratamiento:

La dosis recomendada de ribavirina, en combinación con 180 µg una vez a la semana de peginterferón alfa-2a, es 1000 mg diariamente o 1200 mg diariamente para pacientes < 75 kg y ≥ 75 kg, respectivamente, independientemente del genotipo.

Los pacientes que tienen virus detectable en la semana 12 deben detener la terapia. La duración total recomendada de la terapia es 48 semanas. Si los pacientes infectados con genotipo de virus 1, que no responden a tratamiento previo con peginterferón y ribavirina se consideran para tratamiento, la duración total recomendada de la terapia es 72 semanas.

Co-infección por VIH-VHC:

La dosis recomendada de la ribavirina, en combinación con 180 microgramos una vez a la semana, durante 48 semanas, de peginterferón alfa-2a, es la siguiente:

- Pacientes infectados con genotipo VHC 1 < 75 kg: 1000 mg diariamente
- Pacientes infectados con genotipo VHC 1 ≥ 75 kg: 1200 mg diariamente
- Los pacientes infectados con genotipo de VHC distinto al 1 deben recibir 800 mg diariamente.

No se ha estudiado adecuadamente una duración de terapia menor a 48 semanas.

Predictibilidad de respuesta y no-respuesta:

La respuesta virológica en etapa temprana para la semana 12 de terapia definida como una disminución de carga viral de 2 log o niveles indetectables de ARN de VHC ha demostrado ser predictiva para la respuesta sostenida (consultar la Tabla 2).

Tabla 2. Valor predictivo de respuesta virológica para la semana 12 a tratamiento con ribavirina y peginterferón con el régimen de dosis recomendado

Genotipo	Sin respuesta			Respuesta		
	Sin respuesta para la Semana 12	Sin respuesta sostenida	Valor predictivo	Respuesta para la Semana 12	Respuesta sostenida	Valor predictivo

Genotipo 1 (N = 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotipo 2 y 3 (N = 96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Se observó un valor predictivo similar en pacientes co-infectados por VIH-VHC tratados con monoterapia de peginterferón alfa-2a o en combinación con ribavirina (100% (130/130) o 98% (83/85), respectivamente). Se observaron valores predictivos positivos de 45% (50/110) y 70% (59/84) para pacientes co-infectados por VIH-VHC genotipo 1 y genotipo 2/3 que recibieron terapia de combinación.

Predictabilidad de respuesta y no respuesta – Pacientes con experiencia de tratamiento:

En pacientes que no responden re-tratados por 48 o 72 semanas, la supresión viral en la semana 12 (ARN de VHC no detectable definido como < 50 IU/mL) ha demostrado ser predictiva para respuesta virológica sostenida. Las probabilidades de no alcanzar una respuesta virológica sostenida con 48 o 72 semanas de tratamiento si la supresión viral no se alcanzó para la semana 12 fueron 96% (363/380) y 96% (324/339), respectivamente. Las probabilidades de alcanzar una respuesta virológica sostenida con 48 o 72 semanas de tratamiento si la supresión viral se alcanzó en la semana 12 fueron 35% (20/57) y 57% (57/100), respectivamente.

Ribavirina Tabletas recubiertas en combinación con interferón alfa-2^a:

Dosis a administrar:

La dosis recomendada de ribavirina en combinación con interferón alfa-2a para inyección depende del peso corporal del paciente (consultar la Tabla 3).

Duración del tratamiento:

Los pacientes deben tratarse con terapia de combinación con interferón alfa-2a durante al menos seis meses. Los pacientes con infecciones por VHC genotipo 1 deben recibir 48 semanas de terapia de combinación. En pacientes infectados con VHC de otros genotipos, la decisión para extender la terapia a 48 semanas debe basarse en otros factores pronósticos (tal como carga viral alta en la línea basa, género masculino, edad > 40 años, y evidencia de extensión de fibrosis).

Tabla 3. Recomendaciones de dosificación de ribavirina en combinación con interferón alfa-2a

Peso del paciente (kg)	Dosis diaria de ribavirina	Duración del tratamiento	Número de Tabletas recubiertas s de 200/400/600 mg
------------------------	----------------------------	--------------------------	--

< 75	1000 mg	24 o 48 semanas	2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche) + 1 x 200 mg (1 por la noche)
≥ 75	1200 mg	24 o 48 semanas	2 x 600 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)

Modificación de dosificación para reacciones adversas:

Consultar la información de prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para información adicional sobre ajuste de dosis y discontinuación del tratamiento para cualquiera de estos productos.

Si se producen reacciones adversas severas o anormalidades de laboratorio durante la terapia de combinación con ribavirina, modificar las dosis de cada producto hasta que desaparezcan las reacciones adversas.

Se desarrollaron directrices en estudios clínicos para modificación de dosis (consultar Guías de Modificación de Dosis para Manejo de Anemia Producida por el Tratamiento, Tabla 4).

Si la intolerancia persiste después del ajuste de dosis, podría requerirse discontinuación de ribavirina o de ribavirina y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a.

Tabla 4. Guías de modificación de dosis de ribavirina tableta recubierta para manejo de Anemia producida por el tratamiento

Valores de laboratorio	Reducir sólo la dosis de ribavirina a 600 mg/día* si:	Descontinuar ribavirina si: **
Hemoglobina en pacientes con enfermedad no cardíaca	< 10 g/dl	< 8.5 g/dl
Hemoglobina: pacientes con historial de enfermedad cardíaca estable	Disminución > 2 g/dl en hemoglobina durante cualquier periodo de 4 semanas durante el tratamiento (reducción de dosis permanente)	< 12 g/dl a pesar de 4 semanas a dosis reducida

*Los pacientes cuya dosis de ribavirina se reduce a 600 mg diariamente reciben una tableta recubierta de 200 mg en la mañana y dos tabletas recubiertas de 200 mg o una tableta recubierta de 400 mg en la noche.

** Si la anormalidad se invierte, ribavirina podría reiniciarse a 600 mg diariamente, e incrementarse de manera adicional a 800 mg diariamente a la discreción del médico tratante. Sin embargo, no se recomienda regresar a dosis mayores.

Uso de ribavirina tableta recubierta en poblaciones especiales:

Deterioro renal:

Los regímenes de dosis recomendados de ribavirina dan pie a incrementos sustanciales en concentraciones plasmáticas de ribavirina en pacientes con

deterioro renal. Existen datos insuficientes sobre la seguridad y eficacia de ribavirina en pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dl o depuración de creatinina < 50 ml/min, en hemodiálisis o no, para respaldar recomendaciones para ajustes de dosis. Por lo tanto, la ribavirina debe utilizarse en dichos pacientes sólo cuando se considere que esto es esencial. La terapia debe iniciarse (o continuarse si se produce deterioro renal mientras se está en terapia) con precaución extrema y monitoreo intensivo de concentraciones de hemoglobina, con acción correctiva, según sea necesaria, a lo largo del periodo de tratamiento.

Deterioro hepático:

El funcionamiento hepático no afecta la farmacocinética de la ribavirina (consultar Propiedades Farmacocinéticas). Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis de ribavirina en pacientes con deterioro hepático. El uso de peginterferón alfa-2a e interferón alfa-2a está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada y otras formas de deterioro hepático severo.

Pacientes de edad avanzada mayores a 65 años de edad:

No parece haber un efecto relacionado con la edad significativo sobre la farmacocinética de ribavirina. Sin embargo, al igual que en pacientes más jóvenes, la función renal debe determinarse antes de la administración de ribavirina.

Pacientes menores a 18 años de edad:

El tratamiento con ribavirina tableta recubierta no se recomienda para uso en niños y adolescentes (< 18 años de edad) debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia en combinación con peginterferón alfa-2a e interferón alfa-2a.

Grupo Etario:

Mayores de 18 años, y en aquellos mayores de 65 años la función renal debería determinarse antes.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 7 (CCDS04920914; Septiembre 2014) y la Información para prescribir versión 7 (CCDS04920914; Septiembre 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.

3.1.6.2. KOMEFAN 280

Expediente : 20100286
Radicado : 2015135191
Fecha : 13/10/2015
Interesado : Laboratorios VIH Corp Ltda
Fabricante : Mylan Laboratories Limited

Composición:

Cada tableta contiene Artemetero/Lumefantrina 20 mg/120 mg

Cada tableta contiene Artemetero/Lumefantrina 40 mg/240 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Komefan 280 está indicado para el tratamiento de casos no complicados de malaria debido a *Plasmodium falciparum* en adultos y niños de 15 kg de peso y más

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al artemetero, lumefantrina o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Embarazo: La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/Lumefantrina no debe ser usada en el primer trimestre del embarazo en situaciones donde hay otros agentes contra la malaria, efectivos y adecuados.

Prolongación del intervalo QT: La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina puede prologar el intervalo QTc e incrementar el riesgo de arritmias cardiacas. Por lo tanto, la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina debe ser evitada en pacientes:

-con historia familiar de prolongación congénita del intervalo QTc o muerte repentina o con cualquier otra condición clínica conocida que prolongue el intervalo QTc como pacientes con arritmias cardiacas sintomáticas, bradicardia clínicamente relevante o falla cardiaca congestiva.

-con disturbios conocidos en el balance electrolítico, ej: hipopotasemia o hipomagnesemia.

-que tomen medicamentos que prolonguen el intervalo QTc como anti arrítmicos de tipo IA y III, algunos neurolépticos y antidepresivos, algunos antibióticos (algunos macrólidos y fluoroquinolonas), algunos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol) y cisaprida.

- que toman medicamentos con un índice terapéutico angosto que son metabolizados por el citocroma CYP2D6 (ej: flecaínidina, metoprolol, imipramina, amitriptilina, clomipramina).

En estos pacientes, se sugiere monitorear el ECG y el potasio en suero.

Disfunción renal/hepática: La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no ha sido estudiada en pacientes con problemas renales o hepáticos.

Malaria severa: La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no ha sido evaluada para el tratamiento de malaria severa, incluyendo casos de malaria cerebral u otras manifestaciones severas tales como el edema pulmonar o la falla renal. La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina en estos casos tampoco se aconseja en el campo farmacocinético ya que no se sabe si la exposición al artemeter y en particular a la lumefantrina es adecuado en estos pacientes con alta carga parasitaria y consumo de alimentos muy bajo o nulo.

Profilaxis de la malaria: La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no ha sido evaluada para la profilaxis de la malaria.

Malaria no causada por *P. falciparum*: La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no ha sido evaluada para el tratamiento de la malaria causada por *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* o *P. knowlesi*.

Después del tratamiento de infecciones combinadas que incluya *P. vivax* se recomienda un tratamiento de seguimiento para erradicar las formas exoeritrocíticas del *P. vivax*.

Otros antimaláricos:

A menos de que no exista otra opción, la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no debe ser suministrada de manera concurrente con ningún otro agente contra la malaria debido a que existe información limitada sobre la seguridad y la eficacia.

Si el paciente se deteriora durante el consumo de la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina, se debe iniciar un tratamiento alternativo contra la malaria sin retraso. En dichos casos, se recomienda monitorear el ECG y se deben seguir unos pasos para corregir cualquier alteración electrolítica.

Debido al potencial de adición/sinergia de la prolongación QT, se sugiere un monitoreo cercano del ECG cuando se suministra quinina después de la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina.

Si el suministro de la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina se realiza después del suministro de mefloquina, se debe monitorear de cerca el consumo de alimento.

En pacientes previamente tratados con halofantrina, la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no debe ser suministrada con menos de un mes de diferencia con la última dosis de halofantrina.

Anticonceptivos hormonales: La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales. Los pacientes deben ser advertidos en cuanto al uso de métodos anti conceptivos no hormonales para evitar el embarazo.

Consumo con alimentos y bebidas: Los pacientes que permanecen renuentes al alimento durante el tratamiento deben ser monitoreados de cerca ya que el riesgo de un recrudecimiento es mayor.

Reacciones adversas:

La seguridad de Artemetero/ Lumefantrina ha sido evaluado en estudios clínicos con más de 3500 pacientes. Un total de 1810 adultos y adolescentes mayores de 12 años así como 1788 infantes y niños de 12 años de edad y menos han recibido artemetero/ lumefantrina en estudios clínicos.

Las reacciones adversas reportadas a partir de los estudios clínicos y de la experiencia post mercadeo están listadas a continuación de acuerdo con la clase del órgano del sistema.

Las reacciones adversas se clasifican bajo las directrices de frecuencia usando una convención de frecuencia MedDRA:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Muy raro ($< 1/10000$)

No conocido (no puede ser estimado basados en los datos disponibles)

Tabla: Frecuencia de los efectos no deseados

	Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad	Infantes y niños de 12 años y menos (estimación de incidencia*)
Desórdenes cardiacos		
Palpitaciones	Muy común	Común
QT en electrocardiograma prolongado	Común	Común
Desórdenes del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	Muy común	Muy común
Mareo	Muy común	Común
Parestesia	Común	--
Trastornos de la marcha	Común	--
Ataxia, hipoestesia	Poco común	--
Movimientos clónicos, somnolencia	Poco común	Poco común
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Común	Muy común
Desórdenes gastrointestinales		
Vómito	Muy común	Muy común
Dolor abdominal	Muy común	Muy común
Nauseas	Muy común	Común

Anorexia	Muy común	Muy común
Diarrea	Común	Común
Desórdenes en piel y tejido subcutáneo		
Brote	Común	Común
Prurito	Común	Poco común
Urticaria, angioedema*	No conocido	No conocido
Artralgia	Muy común	Común
Mialgia	Muy común	Común
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración		
Astenia	Muy común	Común
Fatiga	Muy común	Común
Desórdenes del sistema inmune		
Hipersensibilidad	No conocido	Raro
Desórdenes hepatobiliares		
Incremento en las pruebas de funcionamiento hepático	Poco común	Común
Desórdenes psiquiátricos		
Desórdenes del sueño	Muy común	Común
Insomnio	Común	Poco común

*: Estas reacciones adversas fueron reportadas durante la experiencia de post mercadeo. Debido a que estos fueron reportes espontáneos de una población de tamaño desconocido, es difícil estimar su frecuencia.

Interacciones:

La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no debe ser usada en pacientes tomando medicamentos que se conozca que prolonguen el intervalo QTc, ya que los efectos pueden ser aditivos e incrementar el riesgo de una arritmia cardíaca.

Interacción con otros antimaláricos:

La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no debe ser suministrado con ningún otro agente antimalárico. Adicional, debido a que algunos antimaláricos son propensos a prolongar el intervalo QTc, se requiere de precaución cuando se suministre la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina en pacientes en los que todavía pueda haber concentraciones detectables de estos medicamentos en el plasma previo al inicio del tratamiento.

La administración de un régimen de 6 dosis de Artemetero/lumefantrina (durante 60 horas) iniciando después de 12 horas de terminado un régimen de 3 dosis de mefloquina o placebo en voluntarios sanos no mostraron efectos de la mefloquina sobre la concentración de Artemetero o de la proporción entre artemeter/ dihidroartemisinina en plasma, pero hubo una reducción entre el 30% y el 40% de los niveles de lumefantrina. Esto posiblemente se debe a una menor absorción secundaria a una disminución inducida por mefloquina sobre la producción de bilis. Los pacientes que han sido pretratados con mefloquina deben ser inducidos a comer durante el momento de la dosificación para compensar esa disminución en la biodisponibilidad. Las concentraciones de mefloquina en plasma desde el momento de la adición de Artemetero/ lumefantrina no fueron afectados cuando se comparó con un grupo que recibió mefloquina seguido de placebo.

En pacientes previamente tratados con halofantrina, la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina debe ser dosificada por lo menos un mes después de la última dosis de halofantrina debido a larga vida media de eliminación de la halofantrina y el potencial aditivo/ efectos sinérgicos sobre el intervalo QT.

Interacciones con las enzimas CYP450:

Estudios en humanos han demostrado que los artemisininos tienen la capacidad de inducir CYP3A4 y CYP2C19 e inhibir CYP2D6 y CYP1A2. A pesar de la magnitud de los cambios generalmente fue baja, es posible que estos efectos pudieran alterar la respuesta terapéutica o el perfil de seguridad de medicamentos que son predominantemente metabolizados por estas enzimas.

Se encontró que la Lumefantrina inhibe CYP2D6 in vitro. Esto puede tener una relevancia clínica para compuestos con un índice terapéutico bajo.

Interacción con inhibidores de CYP450:

Ketoconazol: tanto el Artemetero como la lumefantrina son metabolizados predominantemente por el citocromo enzima CYP3A4 y no inhiben esta enzima en concentraciones terapéuticas. La administración oral concurrente de ketoconazole con Artemetero/ lumefantrina con llevó a un modesto incremento (el doble) en la exposición de Artemetero, DHA y Lumefantrina en sujetos adultos sanos. Este incremento en la

exposición a la combinación antimalárica no estuvo asociada con un incremento en los efectos colaterales o cambios en los parámetros de electrocardiogramas. El ajuste de la dosis de la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no es considerada necesaria cuando se suministra de manera concomitante con Ketoconazol u otros anti fúngicos asole, pero dichas combinaciones deben suministrarse con cuidado.

Inhibidores de la proteasa VIH: Cuando se coadministra con lopinavir y ritonavir, el AUC de lumefantrina se ve incrementada en un 193% y la C_{max} en un 82%. El Artemetero y la Lumefantrina no afectaron de manera significativa la exposición del lopinavir. Los datos de otros inhibidores de la proteasa no están disponibles. La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina e inhibidores de la proteasa deben ser coadministrados con precaución.

Dosificación y Grupo Etario:

Lumefantrina de acuerdo con el rango de peso.

Adultos y niños con peso de 35 kg o más.

Rango de peso	Día 1		Día 2		Día 3	
	0 horas	8 horas	24 horas	36 horas	48 horas	60 horas
≥35kg (≥12 años de edad)	2 tabletas	2 tabletas	2 tabletas	2 tabletas	2 tabletas	2 tabletas

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva 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 tableta contiene Artemetero/Lumefantrina 20 mg/120 mg

Cada tableta contiene Artemetero/Lumefantrina 40 mg/240 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Komefan 280 está indicado para el tratamiento de casos no complicados de malaria debido a *Plasmodium falciparum* en adultos y niños de 15 kg de peso y más

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al artemetero, lumefantrina o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Embarazo: La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/Lumefantrina no debe ser usada en el primer trimestre del embarazo en situaciones donde hay otros agentes contra la malaria, efectivos y adecuados.

Prolongación del intervalo QT: La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina puede prologar el intervalo QTc e incrementar el riesgo de arritmias cardiacas. Por lo tanto, la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina debe ser evitada en pacientes:

-con historia familiar de prolongación congénita del intervalo QTc o muerte repentina o con cualquier otra condición clínica conocida que prolongue el intervalo QTc como pacientes con arritmias cardiacas sintomáticas, bradicardia clínicamente relevante o falla cardiaca congestiva.

-con disturbios conocidos en el balance electrolítico, ej: hipopotasemia o hipomagnesemia.

-que tomen medicamentos que prolonguen el intervalo QTc como anti arrítmicos de tipo IA y III, algunos neurolépticos y antidepresivos, algunos antibióticos (algunos macrólidos y fluoroquinolonas), algunos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol) y cisaprida.

-que toman medicamentos con un índice terapéutico angosto que son metabolizados por el citocroma CYP2D6 (ej: flecainidina, metoprolol, imipramina, amitriptilina, clomipramina).

En estos pacientes, se sugiere monitorear el ECG y el potasio en suero.

Disfunción renal/hepática: La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no ha sido estudiada en pacientes con problemas renales o hepáticos.

Malaria severa: La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no ha sido evaluada para el tratamiento de malaria severa, incluyendo casos de malaria cerebral u otras manifestaciones severas tales como el edema pulmonar o la falla renal. La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina en estos casos tampoco se aconseja en el campo farmacocinético ya que no se sabe si la exposición al artemeter y en particular a la lumefantrina es adecuado en estos pacientes con alta carga parasitaria y consumo de alimentos muy bajo o nulo.

Profilaxis de la malaria: La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no ha sido evaluada para la profilaxis de la malaria.

Malaria no causada por *P. falciparum*: La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no ha sido evaluada para el tratamiento de la malaria causada por *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* o *P. knowlesi*.

Después del tratamiento de infecciones combinadas que incluya *P. vivax* se recomienda un tratamiento de seguimiento para erradicar las formas exoeritrocíticas del *P. vivax*.

Otros antimaláricos:

A menos de que no exista otra opción, la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no debe ser suministrada de manera concurrente con ningún otro agente contra la malaria debido a que existe información limitada sobre la seguridad y la eficacia.

Si el paciente se deteriora durante el consumo de la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina, se debe iniciar un tratamiento alternativo contra la malaria sin retraso. En dichos casos, se recomienda monitorear el ECG y se deben seguir unos pasos para corregir cualquier alteración electrolítica.

Debido al potencial de adición/sinergia de la prolongación QT, se sugiere un monitoreo cercano del ECG cuando se suministra quinina después de la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina.

Si el suministro de la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina se realiza después del suministro de mefloquina, se debe monitorear de cerca el consumo de alimento.

En pacientes previamente tratados con halofantrina, la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no debe ser suministrada con menos de un mes de diferencia con la última dosis de halofantrina.

Anticonceptivos hormonales: La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales. Los pacientes deben ser advertidos en cuanto al uso de métodos anti conceptivos no hormonales para evitar el embarazo.

Consumo con alimentos y bebidas: Los pacientes que permanecen renuentes al alimento durante el tratamiento deben ser monitoreados de cerca ya que el riesgo de un recrudecimiento es mayor.

Reacciones adversas:

La seguridad de Artemetero/ Lumefantrina ha sido evaluado en estudios clínicos con más de 3500 pacientes. Un total de 1810 adultos y adolescentes mayores de 12 años así como 1788 infantes y niños de 12 años de edad y menos han recibido artemetero/ lumefantrina en estudios clínicos.

Las reacciones adversas reportadas a partir de los estudios clínicos y de la experiencia post mercadeo están listadas a continuación de acuerdo con la clase del órgano del sistema.

Las reacciones adversas se clasifican bajo las directrices de frecuencia usando una convención de frecuencia MedDRA:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Muy raro ($< 1/10000$)

No conocido (no puede ser estimado basados en los datos disponibles)

Tabla: Frecuencia de los efectos no deseados

	Adultos y adolescentes	Infantes y niños de 12 años y menos

	mayores de 12 años de edad	(estimación de incidencia*)
Desórdenes cardíacos		
Palpitaciones	Muy común	Común
QT en electrocardiograma prolongado	Común	Común
Desórdenes del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	Muy común	Muy común
Mareo	Muy común	Común
Parestesia	Común	--
Trastornos de la marcha	Común	--
Ataxia, hipoestesia	Poco común	--
Movimientos clónicos, somnolencia	Poco común	Poco común
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Común	Muy común
Desórdenes gastrointestinales		
Vómito	Muy común	Muy común
Dolor abdominal	Muy común	Muy común
Nauseas	Muy común	Común
Anorexia	Muy común	Muy común
Diarrea	Común	Común
Desórdenes en piel y tejido subcutáneo		
Brote	Común	Común
Prurito	Común	Poco común
Urticaria, angioedema*	No conocido	No conocido
Artralgia	Muy común	Común

Mialgia	Muy común	Común
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración		
Astenia	Muy común	Común
Fatiga	Muy común	Común
Desórdenes del sistema inmune		
Hipersensibilidad	No conocido	Raro
Desórdenes hepatobiliares		
Incremento en las pruebas de funcionamiento hepático	Poco común	Común
Desórdenes psiquiátricos		
Desórdenes del sueño	Muy común	Común
Insomnio	Común	Poco común

*: Estas reacciones adversas fueron reportadas durante la experiencia de post mercadeo. Debido a que estos fueron reportes espontáneos de una población de tamaño desconocido, es difícil estimar su frecuencia.

Interacciones:

La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no debe ser usada en pacientes tomando medicamentos que se conozca que prolonguen el intervalo QTc, ya que los efectos pueden ser aditivos e incrementar el riesgo de una arritmia cardiaca.

Interacción con otros antimaláricos:

La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no debe ser suministrado con ningún otro agente antimalárico. Adicional, debido a que algunos antimaláricos son propensos a prolongar el intervalo QTc, se requiere de precaución cuando se suministre la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina en pacientes en los que todavía pueda haber concentraciones detectables de estos medicamentos en el plasma previo al inicio del tratamiento.

La administración de un régimen de 6 dosis de Artemetero/lumefantrina (durante 60 horas) iniciando después de 12 horas de terminado un régimen de 3 dosis de

mefloquina o placebo en voluntarios sanos no mostraron efectos de la mefloquina sobre la concentración de Artemetero o de la proporción entre artemeter/ dihidroartemisinín en plasma, pero hubo una reducción entre el 30% y el 40% de los niveles de lumefantrina. Esto posiblemente se debe a una menor absorción secundaria a una disminución inducida por mefloquina sobre la producción de bilis. Los pacientes que han sido pretratados con mefloquina deben ser inducidos a comer durante el momento de la dosificación para compensar esa disminución en la biodisponibilidad. Las concentraciones de mefloquina en plasma desde el momento de la adición de Artemetero/ lumefantrina no fueron afectados cuando se comparó con un grupo que recibió mefloquina seguido de placebo.

En pacientes previamente tratados con halofantrina, la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina debe ser dosificada por lo menos un mes después de la última dosis de halofantrina debido a larga vida media de eliminación de la halofantrina y el potencial aditivo/ efectos sinérgicos sobre el intervalo QT.

Interacciones con las enzimas CYP450:

Estudios en humanos han demostrado que los artemisininos tienen la capacidad de inducir CYP3A4 y CYP2C19 e inhibir CYP2D6 y CYP1A2. A pesar de la magnitud de los cambios generalmente fue baja, es posible que estos efectos pudieran alterar la respuesta terapéutica o el perfil de seguridad de medicamentos que son predominantemente metabolizados por estas enzimas.

Se encontró que la Lumefantrina inhibe CYP2D6 in vitro. Esto puede tener una relevancia clínica para compuestos con un índice terapéutico bajo.

Interacción con inhibidores de CYP450:

Ketoconazol: tanto el Artemetero como la lumefantrina son metabolizados predominantemente por el citocromo enzima CYP3A4 y no inhiben esta enzima en concentraciones terapéuticas. La administración oral concurrente de ketoconazole con Artemetero/ lumefantrina con llevó a un modesto incremento (el doble) en la exposición de Artemetero, DHA y Lumefantrina en sujetos adultos sanos. Este incremento en la exposición a la combinación antimalárica no estuvo asociada con un incremento en los efectos colaterales o cambios en los parámetros de electrocardiogramas. El ajuste de la dosis de la dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina no es considerada necesaria cuando se suministra de manera concomitante con Ketoconazol u otros anti fúngicos asole, pero dichas combinaciones deben suministrarse con cuidado.

Inhibidores de la proteasa VIH: Cuando se coadministra con lopinavir y ritonavir, el AUC de lumefantrina se ve incrementada en un 193% y la C_{max} en un 82%. El Artemetero y la Lumefantrina no afectaron de manera significativa la exposición del lopinavir. Los datos de otros inhibidores de la proteasa no están disponibles. La dosis establecida de la tableta con combinación de Artemetero/ Lumefantrina e inhibidores de la proteasa deben ser coadministrados con precaución.

Dosificación y Grupo Etario:

Lumefantrina de acuerdo con el rango de peso.

Adultos y niños con peso de 35 kg o más.

Rango de peso	Día 1		Día 2		Día 3	
	0 horas	8 horas	24 horas	36 horas	48 horas	60 horas
≥35kg (≥12 años de edad)	2 tabletas	2 tabletas	2 tabletas	2 tabletas	2 tabletas	2 tabletas

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.2.3.0.N20

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

3.1.6.3. N-BUTIL BROMURO DE HIOSCINA 10 mg +ACETAMINOFÉN 325 mg

Expediente : 20100517
 Radicado : 2015137545
 Fecha : 16/10/2015
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.
 Fabricante : Pharmedique S.A.

Composición: Cada tableta contiene N-butil bromuro de hioscina 10 mg y acetaminofén 325 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico, antiespasmódico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, glaucoma, hipertrofia prostática, ileo paralítico o estenosis pilórica.

Precauciones y Advertencias:

Adminístrese con precaución a pacientes con:

- Deficiencias de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
- Disfunción hepática (p.ej. por alcoholismo o hepatitis).
- Función renal disminuida.
- Síndrome de Gilbert.
- Insuficiencia hepatocelular grave (Child - Pugh A/B).

Se puede producir daño hepático si se supera la dosis recomendada.

Reacciones adversas:

Pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia. Dishidrosis, prurito, reacciones cutáneas de hipersensibilidad, shock anafiláctico, reacciones anafilácticas, erupción medicamentosa, disnea, (angioedema, rash, urticaria, exantema, eritema, náuseas, disminución de la presión arterial incluyendo shock). Taquicardia. Broncoespasmo (especialmente en pacientes con antecedentes de asma bronquial o alergia). Boca seca. Transaminasas elevadas. Retención urinaria.

Interacciones:

Es posible que dosis de acetaminofén, que en otras circunstancias serían inocuas, provoquen lesiones hepáticas, cuando se administran conjuntamente con medicamentos que llevan a inducción enzimática en el hígado, como determinados hipnóticos y antiepilépticos (glutetimida, fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, entre otros) así como la rifampicina. Lo mismo es válido para sustancias potencialmente hepatotóxicas y el abuso de alcohol.

En combinación con cloramfenicol puede prolongar la vida media de cloranfenicol, con el riesgo de mayor toxicidad.

Todavía no es posible determinar la relevancia clínica de las interacciones entre acetaminofén y warfarina, así como con los derivados de la cumarina. Por ello, la administración de acetaminofén a largo plazo a pacientes tratados con anticoagulantes sólo debe llevarse a cabo bajo control médico.

El uso concomitante de acetaminofén y zidovudina (AZT o retrovir) aumenta la tendencia a la reducción de leucocitos (neutropenia). Por ello, sólo debe ser tomada en combinación con zidovudina bajo recomendación médica.

La ingesta de probenecid inhibe la unión del paracetamol con el ácido glucurónico, lo que reduce el aclaramiento de paracetamol aproximadamente por un factor de 2. La dosis de paracetamol debe reducirse durante la administración concomitante con probenecid.

La colestiramina reduce la absorción de paracetamol.

La ingesta de paracetamol puede afectar la determinación de laboratorio de ácido úrico por el ácido fosfotúngstico y de glucosa en la sangre por la glucosa oxidasa-peroxidasa.

El efecto de los fármacos anticolinérgicos, tales como los antidepresivos tricíclicos, los antihistamínicos, quinidina, amantadina y la disopiramida y los anticolinérgicos (por ejemplo, el tiotropio, ipratropio) puede ser intensificado por el medicamento.

El tratamiento concomitante con antagonistas de la dopamina como la metoclopramida puede resultar en una disminución de los efectos de ambos fármacos en el tracto gastrointestinal.

Los efectos taquicardizantes de los beta-adrenérgicos pueden aumentarse por el medicamento.

Cuando el vaciado gástrico se ralentiza, como por ejemplo, con propantelina, la tasa de absorción de paracetamol puede ser reducida con los resultados que se retrase el inicio de la acción. La aceleración del vaciamiento gástrico, por ejemplo, después de la administración de metoclopramida, conduce a un aumento en la tasa de absorción de paracetamol.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: 1 comprimido por toma hasta 6 comprimidos al día.
No masticar, ingerir con un poco de líquido

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración según Acta No. 3 de 2014, numeral 3.6.1 y ajuste de norma farmacológica numeral 8.1.5.0.N40., para el producto de la referencia.

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

Composición: Cada tableta contiene N-butil bromuro de hioscina 10 mg y acetaminofén 325 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico, antiespasmódico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, glaucoma, hipertrofia prostática, ileo paralítico o estenosis pilórica.

Precauciones y Advertencias:

Adminístrese con precaución a pacientes con:

- Deficiencias de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
- Disfunción hepática (p.ej. por alcoholismo o hepatitis).
- Función renal disminuida.
- Síndrome de Gilbert.
- Insuficiencia hepatocelular grave (Child - Pugh A/B).

Se puede producir daño hepático si se supera la dosis recomendada.

Reacciones adversas:

Pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia. Dishidrosis, prurito, reacciones cutáneas de hipersensibilidad, shock anafiláctico, reacciones anafilácticas, erupción medicamentosa, disnea, (angioedema, rash, urticaria, exantema, eritema, náuseas, disminución de la presión arterial incluyendo shock). Taquicardia. Broncoespasmo (especialmente en pacientes con antecedentes de asma bronquial o alergia). Boca seca. Transaminasas elevadas. Retención urinaria.

Interacciones:

Es posible que dosis de acetaminofén, que en otras circunstancias serían inocuas, provoquen lesiones hepáticas, cuando se administran conjuntamente con medicamentos que llevan a inducción enzimática en el hígado, como determinados hipnóticos y antiepilépticos (glutetimida, fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, entre otros) así como la rifampicina. Lo mismo es válido para sustancias potencialmente hepatotóxicas y el abuso de alcohol.

En combinación con cloramfenicol puede prolongar la vida media de cloranfenicol, con el riesgo de mayor toxicidad.

Todavía no es posible determinar la relevancia clínica de las interacciones entre acetaminofén y warfarina, así como con los derivados de la cumarina. Por ello, la administración de acetaminofén a largo plazo a pacientes tratados con anticoagulantes sólo debe llevarse a cabo bajo control médico.

El uso concomitante de acetaminofén y zidovudina (AZT o retrovir) aumenta la tendencia a la reducción de leucocitos (neutropenia). Por ello, sólo debe ser tomada en combinación con zidovudina bajo recomendación médica.

La ingesta de probenecid inhibe la unión del paracetamol con el ácido glucurónico, lo que reduce el aclaramiento de paracetamol aproximadamente por un factor de 2. La dosis de paracetamol debe reducirse durante la administración concomitante con probenecid.

La colestiramina reduce la absorción de paracetamol.

La ingesta de paracetamol puede afectar la determinación de laboratorio de ácido úrico por el ácido fosfotúngstico y de glucosa en la sangre por la glucosa oxidasa-peroxidasa.

El efecto de los fármacos anticolinérgicos, tales como los antidepresivos tricíclicos, los antihistamínicos, quinidina, amantadina y la disopiramida y los anticolinérgicos (por ejemplo, el tiotropio, ipratropio) puede ser intensificado por el medicamento.

El tratamiento concomitante con antagonistas de la dopamina como la metoclopramida puede resultar en una disminución de los efectos de ambos fármacos en el tracto gastrointestinal.

Los efectos taquicardizantes de los beta-adrenérgicos pueden aumentarse por el medicamento.

Cuando el vaciado gástrico se ralentiza, como por ejemplo, con propantelina, la tasa de absorción de paracetamol puede ser reducida con los resultados que se retrase el inicio de la acción. La aceleración del vaciamiento gástrico, por ejemplo, después de la administración de metoclopramida, conduce a un aumento en la tasa de absorción de paracetamol.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: 1 comprimido por toma hasta 6 comprimidos al día.
No masticar, ingerir con un poco de líquido

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 19.4.0.0.N70

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. RELPAX® 20 mg

Expediente : 20100483
Radicado : 2015137147
Fecha : 16/10/2015
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Pfizer Italia S.r.l

Composición: Cada tableta contiene bromhidrato de eletriptán equivalente a 20 mg de eletriptán

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación. Insuficiencia hepática grave. Pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía

coronaria confirmada, cardiopatía isquémica. Pacientes con patología vascular periférica, historia de accidente cerebrovascular (ACV) o episodio isquémico transitorio. Administración concomitante de ergotamina y sus derivados (incluida la metisergida) y otros agonistas de los receptores 5-HT_{1D} con eletriptán. Embarazo, lactancia y niños menores de 12 años.

Precauciones y Advertencias:

Uso con precaución en pacientes geriátricos y durante la administración simultánea con otros medicamentos que tienen actividad serotoninérgica. No está indicado para controlar migraña hemipléjica, oftalmopléjica, basilar ni dolores de cabeza "atípicos". Se recomienda una evaluación cardiovascular antes de comenzar el tratamiento con eletriptán en pacientes con probabilidades de sufrir enfermedad cardiovascular. La administración excesiva de medicamentos contra la migraña puede derivar en dolores de cabeza crónicos diarios.

Reacciones adversas:

El eletriptán se ha administrado en ensayos clínicos a más de 5000 pacientes. El eletriptán es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas fueron de naturaleza comúnmente transitorias y leves a moderadas y se resolvieron espontáneamente sin tratamiento adicional. La incidencia y la severidad de los eventos adversos en pacientes que tomaron dos dosis de la misma concentración para tratar un solo ataque eran similares a las observadas en pacientes que solo tomaron una dosis.

Las siguientes reacciones adversas (con una incidencia del $\geq 1\%$ y más altas en el grupo del placebo) se informaron en pacientes tratados con una dosis terapéutica en ensayos clínicos:

Trastornos del Sistema Nervioso:

Comunes: mareos, dolor de cabeza, hipertonía, hipoestesia, miastenia, parestesia, somnolencia.

Trastornos del Oído y el Oído Interno:

Comunes: vértigo.

Trastornos Cardíacos:

Comunes: palpitaciones, taquicardia.

Trastornos Vasculares:

Comunes: sensación de calor y rubefacción.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos:

Comunes: faringitis, rigidez en la garganta.

Trastornos Gastrointestinales:

Comunes: dolor abdominal, boca seca, dispepsia, náuseas.

Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos:

Comunes: sudoración.

Trastornos Óseos, del Tejido Conectivo y Musculoesqueléticos:

Comunes: dolor de espalda, mialgia.

Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración:

Comunes: astenia, síntomas en el pecho (dolor, rigidez, presión), escalofríos, dolor.

Los eventos adversos comunes observados en el eletriptán son los típicos observados en la clase de los agonistas de receptores 5-HT₁.

En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del Sistema Inmunitario:

Reacciones alérgicas, algunas de las cuales pueden ser serias, incluido angioedema.

Trastornos del Sistema Nervioso:

Casos poco frecuentes de síncope.

Sistema Vascular:

Hipertensión.

Trastornos Gastrointestinales:

Vómitos, casos poco frecuentes de colitis isquémica.

Trastornos Cardíacos:

Isquemia o infarto de miocardio, arterioespasmo coronario.

Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos:

Prurito, erupción, urticaria.

Interacciones:

Efectos de Otros Medicamentos sobre el Eletriptán:

En los ensayos clínicos fundamentales de eletriptán no se informó evidencia de interacción con beta-bloqueadores, antidepresivos tricíclicos, ISRS y flunarizina, sin embargo, datos de otros estudios clínicos formales de interacción con estos medicamentos no están disponibles (a excepción del propranolol).

El análisis farmacocinético de la población de estudios clínicos ha indicado que los siguientes medicamentos (beta-bloqueadores, antidepresivos tricíclicos, ISRS, terapia de reemplazo hormonal con estrógeno, anticonceptivos orales con estrógeno y bloqueadores del canal de calcio) probablemente no tienen efectos sobre las propiedades farmacocinéticas del eletriptán.

El eletriptán no es un sustrato para la monoamina oxidasa (MAO). No se espera una interacción farmacocinética entre el eletriptán y los inhibidores de MAO; por lo tanto, no se ha realizado un estudio formal de su interacción.

En estudios clínicos con propranolol (160 mg), verapamil (480 mg) y fluconazol (100 mg), la C_{máx} del eletriptán mostró un aumento de 1,1 veces, 2,2 veces y 1,4 veces, respectivamente. El aumento en el AUC del eletriptán fue de 1,3 veces, 2,7 veces y 2 veces, respectivamente. Estos efectos no se consideran significativos a nivel clínico, ya que no hubo aumentos de la presión arterial relacionados ni eventos adversos en comparación con la administración del eletriptán en solitario.

En estudios clínicos con eritromicina (1000 mg) y ketoconazol (400 mg), inhibidores específicos y potentes de la CYP3A4, se observaron aumentos importantes en la $C_{\text{máx}}$ (2 y 2,7 veces) y el AUC (3,6 y 5,9 veces) del eletriptán, respectivamente. Este aumento de exposición se asoció con el incremento en el $t_{1/2}$ del eletriptán de 4,6 a 7,1 horas con eritromicina y de 4,8 a 8,3 horas con ketoconazol. Por lo tanto, el eletriptán no se debe administrar junto con otros inhibidores potentes de CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).

En estudios clínicos con cafeína/ergotamina oral administrada entre 1 y 2 horas después del eletriptán, se observaron aumentos mínimos pero aditivos de la presión arterial, los cuales son predecibles según la farmacología de los dos medicamentos. Por lo tanto, se recomienda que ambos medicamentos, los que contienen ergotamina y los de tipo ergot, (p. ej., dihidroergotamina), no se tomen dentro de las 24 horas de la dosis de eletriptán. Por el contrario, deben transcurrir al menos 24 horas después de la administración de un preparado que contenga ergotamina antes de suministrar el eletriptán.

Efecto del Eletriptán sobre Otros Medicamentos: No hay evidencia *in vitro* o *in vivo* de que las dosis clínicas de eletriptán inhiban o induzcan las enzimas del citocromo P450, incluidas las enzimas CYP3A4 que metabolizan medicamentos. Por lo tanto, se considera que el eletriptán no causaría interacciones medicamentosas significativas a nivel clínico mediadas por estas enzimas.

Interacción con medicamentos serotoninérgicos activos: La administración en forma simultánea de agonistas de 5-HT, incluyendo el eletriptán, con medicamentos con actividad serotoninérgica, como los ISRS y los IRSN, puede aumentar el riesgo de síndrome de la serotonina. Si se justifica a nivel clínico el tratamiento concomitante con eletriptán y medicamentos serotoninérgicos activos, se debe tener precaución. Se recomienda una observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento o el aumento de la dosis de ambos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Las tabletas de eletriptán se deben tomar lo antes posible después de la aparición de la cefalea migrañosa, pero también son efectivas si se toman en una etapa posterior. Las tabletas eletriptán no se deben utilizar como método profiláctico. Las tabletas se deben tragar enteras con agua.

Adultos (18 a 65 años): La dosis recomendada inicial es de 40 mg. Si el dolor de cabeza vuelve en el plazo de 24 horas: si después de una respuesta inicial la cefalea migrañosa vuelve en el plazo de 24 horas, se ha demostrado que una dosis adicional de la misma concentración de eletriptán es efectiva para tratar esta recurrencia. Si se requiere una segunda dosis, no se debe tomar en el plazo de las 2 horas posteriores a la dosis inicial.

Si no se obtiene respuesta: si un paciente no ha logrado un alivio del dolor de cabeza con la primera dosis de eletriptán en el plazo de 2 horas, no se debe tomar una segunda dosis para la misma migraña, ya que los ensayos clínicos no han establecido claramente la eficacia de la segunda dosis. Los ensayos clínicos han demostrado que la mayoría de los pacientes que no responden al tratamiento de una migraña sí responden al tratamiento subsiguiente.

Los pacientes que no logran una eficacia satisfactoria con 40 mg pueden ser tratados eficazmente con 80 mg en una migraña subsiguiente.

La dosis diaria no debe exceder los 160 mg.

Ancianos (mayores de 65 años): La seguridad y la eficacia en pacientes de más de 65 años no se han evaluado sistemáticamente debido a la poca cantidad de dichos pacientes en los ensayos clínicos. Los efectos de la presión arterial pueden ser más marcados en esta población en comparación con adultos jóvenes.

Adolescentes (12 a 17 años): En un ensayo clínico en adolescentes, se observó un alto índice de respuesta al placebo. La eficacia del eletriptán no se ha establecido en esta población y, por lo tanto, su uso no se recomienda para este grupo etario.

Niños (6 a 11 años): La seguridad y la eficacia del eletriptán en niños aún no se han evaluado. Por lo tanto, el uso de eletriptán no se recomienda para este grupo etario.

Deterioro Hepático: En pacientes con deterioro hepático leve o moderado no se requiere ningún ajuste de dosis. Dado que el eletriptán no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático agudo, su uso está contraindicado.

Deterioro Renal: Como los efectos de eletriptán sobre la presión arterial se intensifican en el deterioro renal, las dosis superiores a 40 mg deben administrarse con precaución.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración.
- Información para prescribir Basada en CDSv. 12.0 de 18 de Agosto de 2014.

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

Composición: Cada tableta contiene bromhidrato de eletriptán equivalente a 20 mg de eletriptán

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación. Insuficiencia hepática grave. Pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía coronaria confirmada, cardiopatía isquémica. Pacientes con patología vascular periférica, historia de accidente cerebrovascular (ACV) o episodio isquémico transitorio. Administración concomitante de ergotamina y sus derivados (incluida la metisergida) y otros agonistas de los receptores 5-HT_{1D} con eletriptán. Embarazo, lactancia y niños menores de 12 años.

Precauciones y Advertencias:

Uso con precaución en pacientes geriátricos y durante la administración simultánea con otros medicamentos que tienen actividad serotoninérgica. No está indicado para controlar migraña hemipléjica, oftalmopléjica, basilar ni dolores de cabeza "atípicos". Se recomienda una evaluación cardiovascular antes de comenzar el tratamiento con eletriptán en pacientes con probabilidades de sufrir enfermedad cardiovascular. La administración excesiva de medicamentos contra la migraña puede derivar en dolores de cabeza crónicos diarios.

Reacciones adversas:

El eletriptán se ha administrado en ensayos clínicos a más de 5000 pacientes. El eletriptán es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas fueron de naturaleza comúnmente transitorias y leves a moderadas y se resolvieron espontáneamente sin tratamiento adicional. La incidencia y la severidad de los eventos adversos en pacientes que tomaron dos dosis de la misma concentración para tratar un solo ataque eran similares a las observadas en pacientes que solo tomaron una dosis.

Las siguientes reacciones adversas (con una incidencia del $\geq 1\%$ y más altas en el grupo del placebo) se informaron en pacientes tratados con una dosis terapéutica en ensayos clínicos:

Trastornos del Sistema Nervioso:

Comunes: mareos, dolor de cabeza, hipertonía, hipoestesia, miastenia, parestesia, somnolencia.

Trastornos del Oído y el Oído Interno:

Comunes: vértigo.

Trastornos Cardiacos:

Comunes: palpitaciones, taquicardia.

Trastornos Vasculares:

Comunes: sensación de calor y rubefacción.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos:

Comunes: faringitis, rigidez en la garganta.

Trastornos Gastrointestinales:

Comunes: dolor abdominal, boca seca, dispepsia, náuseas.

Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos:

Comunes: sudoración.

Trastornos Óseos, del Tejido Conectivo y Musculoesqueléticos:

Comunes: dolor de espalda, mialgia.

Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración:

Comunes: astenia, síntomas en el pecho (dolor, rigidez, presión), escalofríos, dolor.

Los eventos adversos comunes observados en el eletriptán son los típicos observados en la clase de los agonistas de receptores 5-HT₁.

En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del Sistema Inmunitario:

Reacciones alérgicas, algunas de las cuales pueden ser serias, incluido angioedema.

Trastornos del Sistema Nervioso:

Casos poco frecuentes de síncope.

Sistema Vascular:

Hipertensión.

Trastornos Gastrointestinales:

Vómitos, casos poco frecuentes de colitis isquémica.

Trastornos Cardiacos:

Isquemia o infarto de miocardio, arterioespasmo coronario.

Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos:

Prurito, erupción, urticaria.

Interacciones:

Efectos de Otros Medicamentos sobre el Eletriptán:

En los ensayos clínicos fundamentales de eletriptán no se informó evidencia de interacción con beta-bloqueadores, antidepresivos tricíclicos, ISRS y flunarizina, sin embargo, datos de otros estudios clínicos formales de interacción con estos medicamentos no están disponibles (a excepción del propranolol).

El análisis farmacocinético de la población de estudios clínicos ha indicado que los siguientes medicamentos (beta-bloqueadores, antidepresivos tricíclicos, ISRS, terapia de reemplazo hormonal con estrógeno, anticonceptivos orales con estrógeno y bloqueadores del canal de calcio) probablemente no tienen efectos sobre las propiedades farmacocinéticas del eletriptán.

El eletriptán no es un sustrato para la monoamina oxidasa (MAO). No se espera una interacción farmacocinética entre el eletriptán y los inhibidores de MAO; por lo tanto, no se ha realizado un estudio formal de su interacción.

En estudios clínicos con propranolol (160 mg), verapamil (480 mg) y fluconazol (100 mg), la $C_{máx}$ del eletriptán mostró un aumento de 1,1 veces, 2,2 veces y 1,4 veces, respectivamente. El aumento en el AUC del eletriptán fue de 1,3 veces, 2,7 veces y 2 veces, respectivamente. Estos efectos no se consideran significativos a nivel clínico, ya que no hubo aumentos de la presión arterial relacionados ni eventos adversos en comparación con la administración del eletriptán en solitario. En estudios clínicos con eritromicina (1000 mg) y ketoconazol (400 mg), inhibidores específicos y potentes de la CYP3A4, se observaron aumentos importantes en la $C_{máx}$ (2 y 2,7 veces) y el AUC (3,6 y 5,9 veces) del eletriptán, respectivamente. Este aumento de exposición se asoció con el incremento en el $t_{1/2}$ del eletriptán de 4,6 a 7,1 horas con eritromicina y de 4,8 a 8,3 horas con ketoconazol. Por lo tanto, el eletriptán no se debe administrar junto con otros inhibidores potentes de CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).

En estudios clínicos con cafeína/ergotamina oral administrada entre 1 y 2 horas después del eletriptán, se observaron aumentos mínimos pero aditivos de la presión arterial, los cuales son predecibles según la farmacología de los dos medicamentos. Por lo tanto, se recomienda que ambos medicamentos, los que contienen ergotamina y los de tipo ergot, (p. ej., dihidroergotamina), no se tomen dentro de las 24 horas de la dosis de eletriptán. Por el contrario, deben transcurrir al menos 24 horas después de la administración de un preparado que contenga ergotamina antes de suministrar el eletriptán.

Efecto del Eletriptán sobre Otros Medicamentos: No hay evidencia *in vitro* o *in vivo* de que las dosis clínicas de eletriptán inhiban o induzcan las enzimas del citocromo P450, incluidas las enzimas CYP3A4 que metabolizan medicamentos. Por lo tanto, se considera que el eletriptán no causaría interacciones medicamentosas significativas a nivel clínico mediadas por estas enzimas.

Interacción con medicamentos serotoninérgicos activos: La administración en forma simultánea de agonistas de 5-HT, incluyendo el eletriptán, con medicamentos con actividad serotoninérgica, como los ISRS y los IRSN, puede aumentar el riesgo de síndrome de la serotonina. Si se justifica a nivel clínico el tratamiento concomitante con eletriptán y medicamentos serotoninérgicos activos,

se debe tener precaución. Se recomienda una observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento o el aumento de la dosis de ambos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Las tabletas de eletriptán se deben tomar lo antes posible después de la aparición de la cefalea migrañosa, pero también son efectivas si se toman en una etapa posterior.

Las tabletas eletriptán no se deben utilizar como método profiláctico.

Las tabletas se deben tragar enteras con agua.

Adultos (18 a 65 años): La dosis recomendada inicial es de 40 mg.

Si el dolor de cabeza vuelve en el plazo de 24 horas: si después de una respuesta inicial la cefalea migrañosa vuelve en el plazo de 24 horas, se ha demostrado que una dosis adicional de la misma concentración de eletriptán es efectiva para tratar esta recurrencia. Si se requiere una segunda dosis, no se debe tomar en el plazo de las 2 horas posteriores a la dosis inicial.

Si no se obtiene respuesta: si un paciente no ha logrado un alivio del dolor de cabeza con la primera dosis de eletriptán en el plazo de 2 horas, no se debe tomar una segunda dosis para la misma migraña, ya que los ensayos clínicos no han establecido claramente la eficacia de la segunda dosis. Los ensayos clínicos han demostrado que la mayoría de los pacientes que no responden al tratamiento de una migraña sí responden al tratamiento subsiguiente.

Los pacientes que no logran una eficacia satisfactoria con 40 mg pueden ser tratados eficazmente con 80 mg en una migraña subsiguiente.

La dosis diaria no debe exceder los 160 mg.

Ancianos (mayores de 65 años): La seguridad y la eficacia en pacientes de más de 65 años no se han evaluado sistemáticamente debido a la poca cantidad de dichos pacientes en los ensayos clínicos. Los efectos de la presión arterial pueden ser más marcados en esta población en comparación con adultos jóvenes.

Adolescentes (12 a 17 años): En un ensayo clínico en adolescentes, se observó un alto índice de respuesta al placebo. La eficacia del eletriptán no se ha establecido en esta población y, por lo tanto, su uso no se recomienda para este grupo etario.

Niños (6 a 11 años): La seguridad y la eficacia del eletriptán en niños aún no se han evaluado. Por lo tanto, el uso de eletriptán no se recomienda para este grupo etario.

Deterioro Hepático: En pacientes con deterioro hepático leve o moderado no se requiere ningún ajuste de dosis. Dado que el eletriptán no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático agudo, su uso está contraindicado.

Deterioro Renal: Como los efectos de eletriptán sobre la presión arterial se intensifican en el deterioro renal, las dosis superiores a 40 mg deben administrarse con precaución.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.11.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir Basada en CDSv. 12.0 de 18 de Agosto de 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.

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. GLUCONATO DE CALCIO SOLUCION INYECTABLE 10%

Expediente : 20019152
 Radicado : 2014100983
 Fecha : 2014/08/13
 Fecha CR :
 Interesado : Sicmafarma S.A.S.

Composición:

Gluconato de calcio anhidro 0,99 g + Sacarato de calcio tetrahidratado 0,01g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tetania hipocalcemia y fenómenos afines; coadyuvante en el tratamiento del paro cardíaco para restaurar el tono miocardio; en el tratamiento de intoxicación con plomo, arsénico, tetracloruro, fosgeno o potasio; sobredosificación de sulfato de magnesio.

Contraindicaciones: Pacientes digitalizados con hipersensibilidad al fármaco, hipercalcemia, hipercalcemia, insuficiencia renal o historia de formación de cálculos renales, hiperparatiroidismo e hipervitaminosis D

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la inclusión en la Norma Farmacológica 10.3.0.0.N10 de la combinación de Gluconato de calcio y Sacarato de Calcio con forma farmacéutica solución inyectable, en las concentraciones.

1. 0.95g de Gluconato de calcio + 0.05g de Sacarato de Calcio en 10 mL.
2. 0.99g de Gluconato de calcio y 0.01g de Sacarato de Calcio en 10 mL.

De igual manera se solicita a la Comisión Revisora conceptuar frente a si las Indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración y condición de venta serían las mismas que las relacionadas para el producto en mención, teniendo en cuenta que revisada la base de datos, no se encuentra concepto para la combinación, en la forma farmacéutica y dosis relacionada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluye el producto de la referencia en la Norma Farmacológica 10.3.0.0.N10.

En cuanto a la información farmacológica, la misma se encuentra en el Acta No. 28 de 2015, numeral 3.16.4.

3.1.7.2. PEDIAVIT ZINC

Expediente : 19940150
 Radicado : 2013084392
 Fecha : 2013/07/30
 Fecha CR : 2015/10/19
 Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene:

Ácido ascórbico 100mg. D-pantenol (Dexpantenol) 4.90 mg. Gluconato ferroso dihidrato 42.84 mg equivalente a hierro elemental 5.00 mg, Nicotinamida 20 mg, Piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 1.50 mg, Riboflavina 5 fosfato sódica 3.4364 mg equivalente a Riboflavina Base 2.50 mg, Tiamina clorhidrato 3.00 mg, Vitamina A palmitato (1.700.000 U.I.)/5 mg equivalente a Vitamina A 8500 U.I. Vitamina B12 (1:1000) equivalente a Cianocobalamina 6 µg, Vitamina D3 (1.000.000 UI/g) 1.7 mg equivalente a Vitamina D 1700 U.I., Sulfato de zinc monohidratado equivalente a zinc 11.25 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Suplemento vitamínico con minerales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora repuesta al auto generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de abril de 2015 numeral 3.1.2.1 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, con el fin de que se confirme la inclusión de la norma farmacológica, Indicaciones, contraindicaciones y condición de venta y si es posible la dosificación.

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.

3.1.7.3. RETIGEL(R) 0,05% GEL

Expediente : 25370

Radicado : 2015077221

Fecha : 2015/09/30

Interesado : Grupo de registros sanitarios de la dirección de medicamentos y productos biológicos

Composición: Cada 100 g de gel contiene 0.05 g de tretinoína (ácido retinoico).

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Tratamiento del acné vulgar.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes, dermatitis aguda, eczema agudo, rosácea. No debe usarse en quemaduras, cerca de los ojos y de la boca. Evitar exposición al sol. Evítese su uso durante el embarazo.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de:

1. Incluir en norma farmacológica el producto de la referencia y conceptuar sobre las Indicaciones, contraindicaciones y advertencias, ya que es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario allegada bajo radicado No. 2015077221 del 18/06/2015. Las

Indicaciones, contraindicaciones y advertencias propuestas por el interesado corresponden a: Indicación: tratamiento del acné vulgar. Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a alguno de los componentes, dermatitis aguda, eczema agudo, rosácea. No debe usarse en quemaduras, cerca de los ojos y de la boca. Evitar exposición al sol. Evítese su uso durante el embarazo.

2. Emitir concepto de si es posible que el producto de referencia contenga como excipiente la materia prima dl-alfa-tocoferol acetato (vitamina E acetato) 0,10 g / 100 g de gel.

Nota técnico de Registros Sanitarios: En la norma farmacológica 13.1.15.0.N10 se encuentra incluida la tretinoína al 0,05% como crema. La cual corresponde al mismo principio activo, misma concentración, misma vía de administración y forma farmacéutica similar al producto en referencia.

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

3.1.8 MODIFICACIÓN DE FORMULACIÓN

3.1.8.1. CUBICIN®

Expediente : 19981180 / 19981181
 Radicado : 2015127979 / 2015127984
 Fecha : 28/09/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
 Cada vial contiene 350 mg de daptomicina.
 Cada vial contiene 500 mg de daptomicina.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro) Tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y las partes blandas y de las infecciones sanguíneas (bacteremia) por staphylococcus aureus, incluida la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina, en los adultos. Es activo solamente contra las bacterias gram positivas. En las infecciones mixtas en las que se sospecha la participación de bacterias gram-negativas o de ciertos tipos de bacterias anaerobias, cubicin debe coadministrarse con uno o varios antibacterianos adecuados.

Contraindicaciones: (Del Registro) Hipersensibilidad a la daptomicina o alguno de sus excipientes. Este medicamento no está indicado en neumonía, ni en endocarditis infecciosa izquierda.

Advertencias y precauciones:

Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad con el uso de casi todos los antibacterianos, incluido cubicin. Si se produce una reacción alérgica a cubicin, se debe suspender su administración e instaurar el tratamiento apropiado.

Neumonía:

Cubicin no está indicado para el tratamiento de la neumonía. En los estudios clínicos se ha demostrado que cubicin no es eficaz como tratamiento de la neumonía extrahospitalaria (neumonía por inhalación o por transmisión aérea), debido a que se une al tensioactivo pulmonar, con la consiguiente inactivación.

Efectos sobre el músculo esquelético:

Se han comunicado elevaciones de la creatina-cinasa plasmática, así como mialgia, debilidad y rabdomiólisis durante el tratamiento con cubicin.

Se recomienda:

- vigilar a los pacientes que reciben cubicin para detectar la aparición de mialgias o de debilidad muscular, especialmente en las partes acras de las extremidades.

• determinar la concentración de creatina-cinasa al inicio y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez por semana) en los pacientes que reciben cubicin, con mayor frecuencia en las personas que reciben tratamiento simultáneo (o han recibido un tratamiento reciente) con un inhibidor de la hmg-coa reductasa.

- vigilar más de una vez por semana a los pacientes que presentan elevaciones de la creatina-cinasa durante el tratamiento con cubicin.

·suspender definitivamente la administración de cubicin en los pacientes con signos y síntomas criptógenos de miopatía acompañados de elevaciones de la creatina-cinasa por encima de 1000 u/l (aproximadamente 5 veces mayor que el límite superior del intervalo normal de valores [LSN]), así como en los pacientes asintomáticos con elevaciones considerables de la creatina-cinasa, superiores a 2000 u/l ($=10 \times \text{LSN}$).

• considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente la administración de medicamentos asociados a rabdomiólisis, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en los pacientes que reciben cubicin.

Neuropatía periférica:

Los facultativos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que reciben cubicin.

No se debe administrar cubicin a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos.

Neumonía eosinofílica:

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con cubicin. En los casos notificados asociados a cubicin, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica, e infiltrados pulmonares difusos. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con cubicin y cedía al cesar el mismo e instaurar un tratamiento corticoesteroideo. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con cubicin deben ser objeto de una evaluación médica inmediata que incluya, si procede, un lavado broncoalveolar a fin de desechar otras causas (p. Ej., bacteriosis, micosis, parasitosis, comedicación) y debe suspenderse sin demora la administración de cubicin. Se recomienda un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*:

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* con el uso de casi todos los antibacterianos, como cubicin. Si se sospecha o se confirma la aparición de tal diarrea, puede que sea necesario retirar el tratamiento con cubicin e instituir un tratamiento sustitutivo adecuado, si procede clínicamente.

Persistencia o recidiva de la bacteriemia y la endocarditis por *S. Aureus*:

Se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes que padezcan una bacteriemia o una endocarditis por *S. Aureus* de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica sea insuficiente. Si el hemocultivo da positivo con respecto a *S. Aureus*, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibidora mínima de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. También debe realizarse una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de que existan focos ocultos de infección. Puede que sea necesario proceder a intervenciones quirúrgicas apropiadas (p. Ej., desbridamiento, eliminación de prótesis, sustitución de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano.

Microrganismos no sensibles:

El uso de antibacterianos puede propiciar la proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

En los pacientes con disfunción renal es preciso controlar la función renal y la concentración de creatina-cinasa más de una vez por semana.

Interferencia de pruebas serológicas:

Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas:

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una falsa elevación del índice internacional normalizado (IIN) cuando se utilizan como reactivos ciertas tromboplastinas recombinadas.

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:

- Nueva vía de administración.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información de Farmacología clínica.
- Inserto allegado mediante radicados No. 2015127979 / 2015127984

Nueva vía de administración:

Posología y administración

Posología

Tanto la posología como la administración se refieren a los adultos, los adolescentes y los niños (de 1 año en adelante) con infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas, y solo a los adultos con infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteriemia).

Posología en el adulto (18 años en adelante)

Infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas

Cubicin, en dosis de 4 mg/kg, se administra por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9%, ya sea como inyección durante 2 minutos o como infusión durante 30 minutos, una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días o hasta que la infección se resuelva. Cubicin no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatina-cinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana).

La posología en la población pediátrica se indica en el apartado poblaciones especiales.

Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteriemia) Cubicin, en dosis de 6 mg/kg, se administra por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9%, ya sea como inyección durante 2 minutos o como infusión durante 30 minutos, una vez cada 24

horas durante 2 a 6 semanas. La duración del tratamiento depende del diagnóstico que haya hecho el médico responsable del paciente. Cubicin no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatinina-cinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Dado que la daptomicina se elimina principalmente por vía renal, se recomienda un reajuste del intervalo de administración en los pacientes con depuración de creatinina <30 ml/min, como son los pacientes que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

La pauta posológica recomendada en estos pacientes es de 4 mg/kg (infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas) o de 6 mg/kg (infecciones sanguíneas por *S. aureus*), una vez cada 48 horas. Otra posibilidad es administrar la dosis tres veces por semana a los pacientes que requieren hemodiálisis. Cuando resulte posible, se administrará Cubicin una vez completada la hemodiálisis, en los días en que ésta tenga lugar.

No es necesario ajustar el intervalo de administración en los pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 ml/min.

En los pacientes con disfunción renal es preciso controlar la función renal y la creatinina-cinasa más de una vez por semana.

Disfunción hepática

No es necesario proceder a un reajuste de la dosis cuando se administre Cubicin a pacientes con disfunción hepática entre leve y moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha evaluado la farmacocinética de la daptomicina en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario proceder al reajuste de la dosis de Cubicin en los pacientes ancianos con depuración de creatinina ≥ 30 ml/min.

Pacientes pediátricos

Infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas

Pacientes pediátricos (de entre 1 y 17 años)

Cubicin se administra por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9%, como infusión de 30 minutos o de 60 minutos de duración, una vez cada 24 horas hasta un máximo de 14 días. Cubicin no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará

la concentración de creatina-cinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana).

En la tabla 4-1 se muestran las pautas posológicas recomendadas según la edad de los pacientes pediátricos aquejados de infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas:

Tabla Error! No text of specified style in document.-1 Niños y adolescentes (de entre 1 y 17 años)

Grupo etario	Posología	Duración del tratamiento
Entre 12 y 17 años	5 mg/kg una vez cada 24 horas en infusión de 30 minutos de duración	Hasta 14 días
Entre 7 y 11 años	7 mg/kg una vez cada 24 horas en infusión de 30 minutos de duración	
Entre 2 y 6 años	9 mg/kg una vez cada 24 horas en infusión de 60 minutos de duración	
Entre 1 y <2 años	10 mg/kg una vez cada 24 horas en infusión de 60 minutos de duración	

No se debe administrar Cubicin a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteriemia) y otras infecciones.

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Cubicin en niños y adolescentes (<18 años) con infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteriemia) u otras infecciones.

Sexo biológico

No es necesario proceder a un reajuste de la dosis de Cubicin según el sexo del paciente.

Obesidad

No es necesario proceder a un reajuste de la dosis de Cubicin en los pacientes obesos.

Modo de administración

En el adulto, Cubicin se administra como infusión intravenosa (I.V.) durante 30 minutos.

En los pacientes pediátricos, Cubicin se administra como infusión intravenosa (I.V.) durante 30 o 60 minutos, según la edad del paciente.

Las instrucciones de uso y de manipulación de Cubicin se detallan en el apartado Información farmacéutica.

Neumonía eosinofílica

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con Cubicin. En los casos notificados asociados a Cubicin, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica, e infiltrados pulmonares difusos.

Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con Cubicin y cedía al cesar el mismo e instaurar un tratamiento corticoesteroideo. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con Cubicin deben ser objeto de una evaluación médica inmediata que incluya, si procede, un lavado broncoalveolar a fin de desechar otras causas (p. ej., bacteriosis, micosis, parasitosis, comedicación) y debe suspenderse sin demora la administración de Cubicin. Se recomienda un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* con el uso de casi todos los antibacterianos, como Cubicin. Si se sospecha o se confirma la aparición de tal diarrea, puede que sea necesario retirar el tratamiento con Cubicin e instituir un tratamiento sustitutivo adecuado, si procede clínicamente.

Persistencia o recidiva de la bacteriemia y la endocarditis por *S. aureus*

Se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes que padezcan una bacteriemia o una endocarditis por *S. aureus* de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica sea insuficiente. Si el hemocultivo da positivo con respecto a *S. aureus*, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibidora mínima de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. También debe realizarse una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de que existan focos ocultos de infección. Puede que sea necesario proceder a intervenciones quirúrgicas apropiadas (p. ej., desbridamiento, eliminación de prótesis, sustitución de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano.

Microrganismos no sensibles

El uso de antibacterianos puede propiciar la proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal es preciso controlar la función renal y la concentración de creatina-cinasa más de una vez por semana.

Pacientes pediátricos

No se debe administrar Cubicin a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos.

Interferencia de pruebas serológicas

Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una falsa elevación del índice internacional normalizado (IIN) cuando se utilizan como reactivos ciertas tromboplastinas recombinadas.

Nuevas reacciones adversas

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

En los ensayos clínicos de Cubicin, se notificaron las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento y el seguimiento.

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); frecuente: $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); infrecuente: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$); rara: $\geq 1/10\,000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$); muy rara: $< 1/10\,000$ ($< 0,01\%$).

Tabla 2 Frecuencias de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Micosis, infección de las vías urinarias, candidiasis	Frecuente
Fungemia	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia	Frecuente
Eosinofilia, trombocitosis	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Falta de apetito, hiperglucemia, desequilibrio hidroelectrolítico	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos	
Ansiedad, insomnio	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos, cefalea	Frecuente
Parestesia, disgeusia, temblor	Infrecuente
Trastornos del oído y del laberinto	
Vértigo	Infrecuente

Trastornos cardíacos	
Aritmia supraventricular	Infrecuente
Trastornos vasculares	
Hipertensión, hipotensión	Frecuente
Crisis vasomotoras	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales	
Dolor gastrointestinal y abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, meteorismo y distensión	Frecuente
Dispepsia	Infrecuente
Trastornos hepatobiliares	
Ictericia	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Exantema, prurito	Frecuente
Urticaria	Infrecuente
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo	
Dolor en las extremidades	Frecuente
Artralgia, mialgia, debilidad muscular	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios	
Disfunción renal (incl. insuficiencia renal y fracaso renal)	Infrecuente
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Vaginitis	Infrecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Reacción en el lugar de la infusión, pirexia, astenia	Frecuente
Cansancio, escalofríos	Infrecuente
Pruebas complementarias	
Aumento de la creatina-cinasa en sangre, resultados anormales en las pruebas de la función hepática (elevaciones de la alanina-aminotransferasa, la aspartato-aminotransferasa o la fosfatasa alcalina)	Frecuente
Aumento de la lactato-deshidrogenasa en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento del índice internacional normalizado (IIN)	Infrecuente
Prolongación del tiempo de protrombina (TP)	Raro

Reacciones adversas registradas desde la comercialización del producto

Durante la comercialización de Cubicin se han comunicado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 2).

Tabla 2 Reacciones adversas registradas desde la comercialización del producto

Infecciones e infestaciones
Diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> .*
Trastornos del sistema inmunitario
Reacciones de hipersensibilidad*, por ejemplo: anafilaxia, angioedema, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas generales (DRESS) y eosinofilia pulmonar.
Trastornos del sistema nervioso
Neuropatía periférica*
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
Neumonía eosinofílica*, tos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Exantema vesiculoampoloso, con o sin afectación de la mucosa
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo
Rabdomiólisis*
Pruebas complementarias
Aumento de la mioglobina

Interacciones

El citocromo P450 (CYP450) apenas interviene en el metabolismo de la daptomicina o no interviene en absoluto. Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de los fármacos que son sustratos del sistema del citocromo P450.

Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso simultáneo
Pruebas analíticas o farmacológicas

Cuando en los análisis se utilizan ciertas tromboplastinas recombinadas como reactivos, se ha observado que la presencia de concentraciones plasmáticas clínicamente importantes de daptomicina causa una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP), que es considerable y dependiente de la dosis, así como una elevación del índice internacional normalizado (IIN). Se puede reducir al mínimo el riesgo de obtener un resultado de TP/IIN engañosamente elevado (debido a la interacción con la tromboplastina recombinada) si se obtienen muestras para la evaluación del TP o el IIN cerca del momento en que se alcanzan las concentraciones plasmáticas mínimas de daptomicina. No obstante, puede que las concentraciones mínimas de daptomicina sean suficientes para causar interacción

Si el facultativo se encuentra con un resultado anormalmente alto de TP/IIN en un paciente tratado con Cubicin, se recomienda:

1. Repetir la determinación del TP/IIN tras especificar que la muestra se obtenga justo antes de administrar la dosis siguiente de Cubicin (es decir, en el momento en que la

concentración de fármaco es mínima). Si el valor de TP/IIN obtenido justo antes de administrar la dosis siguiente sigue siendo considerablemente más elevado de lo que cabría esperar, cabe la posibilidad de utilizar otro método de determinación del PT/IIN.

2. Evaluar otras causas que pudieran explicar los resultados anormalmente elevados de TP/IIIN.

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Se tienen escasos antecedentes de coadministración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y Cubicin; por lo tanto, habrá que considerar la interrupción temporal del uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa en los pacientes que reciban Cubicin.

Interacciones que hay que tomar en consideración

Cubicin ha sido objeto de estudios de interacción con el aztreonam, la tobramicina, la warfarina, la simvastatina y el probenecid en los seres humanos. La daptomicina no alteró la farmacocinética de la warfarina o del probenecid, ni dichos fármacos afectaron la farmacocinética de la daptomicina. El aztreonam no modificó significativamente la farmacocinética de la daptomicina.

A pesar de que se observaron pequeñas variaciones en la farmacocinética de la daptomicina y la tobramicina durante su coadministración por infusión intravenosa durante un período de 30 minutos (usando una dosis de Cubicin de 2 mg/kg), tales variaciones carecieron de significación estadística. Se desconoce la interacción entre la daptomicina y la tobramicina cuando se usa una dosis clínica de Cubicin. Se debe tener cautela a la hora de coadministrar Cubicin y tobramicina.

Se tienen escasos antecedentes de administración simultánea de Cubicin y warfarina. No se han realizado estudios de Cubicin con anticoagulantes distintos de la warfarina. Es necesario supervisar la actividad anticoagulante en los pacientes que reciben Cubicin y warfarina durante los primeros días de tratamiento con Cubicin.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

No existen recomendaciones especiales para las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Embarazo

Cubicin sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el posible riesgo para el feto.

Los estudios de desarrollo embriofetal y teratológicos realizados en ratas y conejos no han revelado signos de daño fetal a causa de la daptomicina.

Lactancia

Se han detectado concentraciones ínfimas de daptomicina en la leche materna. Se debe pedir a las mujeres que no amamenten a sus hijos mientras reciben tratamiento con Cubicin.

Fecundidad

Se dispone de escasa información acerca de los efectos de Cubicin sobre la fecundidad humana. No se ha constatado un menoscabo de la fecundidad en los estudios realizados en ratas machos y hembras.

Sobredosis

En caso de sobredosis, se aconseja un tratamiento de apoyo. La daptomicina se elimina lentamente del organismo por hemodiálisis (aprox. el 15% de la dosis administrada desaparece en 4 horas) o por diálisis peritoneal (aprox. el 11% de la dosis administrada desaparece en 48 horas).

Nueva información de Farmacología Clínica:

La daptomicina es un antibacteriano de la clase de los lipopéptidos cíclicos. Se trata de un producto natural que tiene utilidad clínica en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias aerobias grampositivas. El espectro de actividad in vitro de la daptomicina engloba a la mayoría de las bacterias patógenas grampositivas clínicamente importantes. La daptomicina mantiene su potencia contra las bacterias grampositivas con resistencia a otros antimicrobianos, como pueden ser las cepas resistentes a la meticilina, la vancomicina y el linezolid.

Las interacciones de la daptomicina con otros antibacterianos se han investigado en estudios in vitro. No se ha observado antagonismo en los estudios con curvas de letalidad. Se han constatado interacciones sinérgicas in vitro de la daptomicina con aminoglucósidos, antibióticos betalactámicos y la rifampicina frente a cepas de estafilococos (incluidas algunas cepas resistentes a la meticilina) y enterococos (incluidas algunas cepas resistentes a la vancomicina).

Modo de acción

El modo de acción de la daptomicina difiere del de cualquier otro antibacteriano. Se une a la membrana celular de las bacterias y produce una rápida despolarización del potencial de membrana. Esta pérdida del potencial de membrana inhibe la síntesis de proteínas, de ADN y de ARN y ello conduce a la muerte de la célula bacteriana.

Mecanismo de resistencia

El mecanismo de resistencia a la daptomicina no está completamente elucidado. No se conocen elementos transferibles que confieran resistencia a la daptomicina.

No existe resistencia cruzada debida a mecanismos de resistencia que sean específicos de otras clases de antibacterianos.

Se ha observado una disminución de la sensibilidad en cepas de *S. aureus* y de enterococos tras el tratamiento con Cubicin.

Farmacodinamia

Relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia

La daptomicina ejerce una actividad bactericida rápida y dependiente de la concentración frente a bacterias grampositivas in vitro y en modelos animales in vivo.

Farmacocinética

Distribución

En los adultos sanos, el volumen de distribución de la daptomicina en el estado estacionario es cerca de 0,1 l/kg e independiente de la dosis. Los estudios de distribución histórica en ratas administración de dosis únicas o repetidas.

La daptomicina se fija a proteínas del plasma humano (en un porcentaje de entre 90 y 93% en promedio) de forma reversible e independiente de la concentración, y su unión a proteínas séricas tiende a ser menor (de entre 84 y 88% en promedio) en los sujetos con disfunción renal significativa (depuración de creatinina <30 ml/min) o que requieren diálisis.

En los sujetos con disfunción hepática entre leve y moderada (clase B de Child-Pugh), la fijación de la daptomicina a proteínas fue similar a la de los adultos sanos.

Biotransformación

La daptomicina no ha sido metabolizada por los microsomas hepáticos humanos en los estudios in vitro. Los estudios in vitro con hepatocitos humanos indican que la daptomicina no inhibe ni induce la actividad de las siguientes isoformas del citocromo P450 humano: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de los fármacos que son sustratos del sistema del citocromo P450.

Tras la administración de ¹⁴C-daptomicina por infusión intravenosa a adultos sanos, la radioactividad plasmática resultó ser similar a la concentración determinada mediante un ensayo microbiológico. Se detectaron metabolitos inactivos en la orina, por cálculo de la diferencia entre las concentraciones radioactivas totales y las concentraciones microbiológicamente activas. En un estudio separado, no se observaron metabolitos en el plasma y se detectaron en la orina cantidades ínfimas de tres metabolitos oxidativos y de un compuesto no identificado. No se ha determinado el lugar de metabolismo.

Eliminación

La daptomicina se elimina principalmente por vía renal. La secreción tubular activa de la daptomicina es mínima o inexistente. La vida media de eliminación plasmática terminal es de unas 7 o 9 horas en los sujetos sanos.

La depuración plasmática de la daptomicina oscila entre 7 y 9 ml/h/kg y su depuración renal es de entre 4 y 7 ml/h/kg.

En un estudio del balance de masas realizado con daptomicina radioactiva, se recuperó en la orina el 78% de la dosis administrada (cálculo basado en la radioactividad total) y la daptomicina inalterada recuperada en la orina constituía el 52% de la dosis. En torno al 6% de la dosis administrada se excretó en las heces (cálculo basado en la radioactividad total).

Linealidad o no linealidad

La farmacocinética de la daptomicina es generalmente lineal (proporcional a la dosis) e independiente del tiempo cuando Cubicin se administra en dosis de entre 4 mg/kg y 12 mg/kg por infusión intravenosa de 30 minutos una sola vez al día durante un período de 14 días. Las concentraciones estacionarias se alcanzan hacia la dosis del tercer día.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de la daptomicina se evaluó en 12 sujetos sanos de edad avanzada (≥ 75 años) y 11 jóvenes sanos (de entre 18 y 30 años de edad).

Tras la administración de una dosis única de 4 mg/kg de Cubicin por infusión intravenosa de 30 minutos, la depuración total media de daptomicina en los sujetos ancianos fue casi un 35% menor y el AUC media un 58% mayor que en los sujetos jóvenes sanos. No hubo diferencias en la $C_{m\acute{a}x}$.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de la daptomicina se evaluó en tres grupos de pacientes pediátricos con infecciones grampositivas que recibieron una dosis única de 4 mg/kg de Cubicin. El perfil farmacocinético en los adolescentes de entre 12 y 17 años fue similar al de los adultos sanos.

En los dos grupos de menor edad (7-11 años y 2-6 años), la depuración total fue mayor que en los adolescentes, lo cual dio por resultado una exposición (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) y una vida media de eliminación menores. Después de administrar una dosis única de 8 o 10 mg/kg a niños de entre 2 y 6 años de edad, la depuración y la vida media de eliminación resultaron similares a las del grupo de idéntica edad que recibió una dosis de 4 mg/kg. En un estudio de administración de dosis únicas a lactantes de entre 3 y 12 meses de vida (4 mg/kg) y de entre 13 y 24 meses de vida (6 mg/kg), la depuración y la vida media de eliminación de la daptomicina fueron similares a las de los niños de entre 2 y 6 años de edad tratados con una dosis única de 4, 8 o 10 mg/kg. Los resultados de estos estudios revelan que en los pacientes pediátricos (menores de 12 años) tratados con estas dosis

las exposiciones son inferiores a las de los adultos tratados con dosis comparables. No se evaluó la eficacia en estos estudios de dosis únicas.

Disfunción renal

Tras la administración de una dosis única de 4 o 6 mg/kg de Cubicin por infusión intravenosa de 30 minutos a sujetos con grados diversos de disfunción renal, se apreció una menor depuración total de daptomicina y una mayor exposición sistémica (AUC) a dicho fármaco.

En los pacientes con depuración de creatinina <30 ml/min o en diálisis (diálisis peritoneal ambulatoria continua o hemodiálisis, cuando la daptomicina se administró tras la diálisis), el AUC media fue aproximadamente el doble y el triple, respectivamente, que en los pacientes con función renal normal.

Disfunción hepática

La farmacocinética de la daptomicina se evaluó en 10 sujetos con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y se comparó con la de los voluntarios sanos (n = 9) de sexo, edad y peso semejantes. No se detectaron diferencias en la farmacocinética de la daptomicina en los sujetos con disfunción hepática moderada. No se ha evaluado la farmacocinética de la daptomicina en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh). La farmacocinética de la daptomicina se evaluó en 6 sujetos moderadamente obesos (índice de masa corporal [IMC] de entre 25 y 39,9 m²) y en 6 sujetos extremadamente obesos (IMC ≥ 40 kg/m²). El AUC de los sujetos moderadamente obesos resultó ser un 30% mayor que el de los testigos no obesos y el AUC de los sujetos extremadamente obesos, un 31% superior al de dichos testigos.

Sexo biológico

No se han observado diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la daptomicina entre varones y mujeres.

Madres lactantes

En un estudio de un caso único, se administraron dosis de 6,7 mg de Cubicin/kg/día una vez al día por vía intravenosa durante 28 días a una madre lactante y el día 27 se extrajeron muestras de la leche materna durante 24 horas. La concentración de daptomicina más elevada determinada en la leche materna fue de 0,045 µg/ml, que puede considerarse baja.

Datos sobre toxicidad preclínica

En ratas y perros, la administración de daptomicina se ha asociado con afectación del músculo esquelético, pero no del músculo liso ni del cardíaco. Los efectos en los músculos esqueléticos eran principalmente alteraciones microscópicas degenerativas o regenerativas y elevaciones variables de la creatina-cinasa. No se observó fibrosis ni

rabdomiólisis. Todos los efectos musculares, incluso las alteraciones microscópicas, revertían por completo en un plazo de 30 días tras el cese de la administración.

Con dosis mayores que las que se asocian a miopatía esquelética se observaron efectos en los nervios periféricos de las ratas y los perros adultos (caracterizados por degeneración axonal, frecuentemente acompañada de alteraciones funcionales). Tanto los efectos microscópicos como los funcionales revertían casi por completo en un plazo de 6 meses tras la administración de la dosis.

En perros jóvenes de 7 semanas de edad, los órganos afectados por la daptomicina fueron los músculos esqueléticos y los nervios, esto es, los mismos órganos que en los perros adultos. La afectación de los nervios de los perros jóvenes ocurría con concentraciones sanguíneas de daptomicina menores que las de los perros adultos tras 28 días de la administración. A diferencia de los perros adultos, los jóvenes también mostraron signos de afectación de los nervios raquídeos y los nervios periféricos tras 28 días de administración.

Después de un período de recuperación de 28 días, el examen microscópico reveló la remisión completa de los efectos en el músculo esquelético y el nervio cubital, así como la remisión parcial de los efectos en el nervio ciático y la médula espinal. No se observaron efectos en los nervios de los perros jóvenes tras 14 días de administración.

Se evaluaron los efectos de la daptomicina en perros recién nacidos tras administrarla por vía intravenosa una vez al día durante 28 días, entre los días 4 y 31 de vida, en dosis nominales de 10 [dosis máxima sin efectos adversos observables (NOAEL)], 20, 50 y 50/75 mg/kg/día.

Con dosis de 50 y 75 mg/kg/día, asociadas con una $C_{\text{máx}} \geq 321 \mu\text{g/ml}$ y un $\text{AUC}_{0-24} \geq 1470 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, se observaron signos clínicos pronunciados de fasciculaciones, rigidez muscular en las extremidades y alteración del uso de estas. La pérdida de peso y el deterioro somático general observados con las dosis $\geq 50 \text{ mg/kg/día}$ obligaron a suspender prematuramente la administración el día 19 de vida. Con la dosis de 25 mg/kg/día se registraron una $C_{\text{máx}}$ de $147 \mu\text{g/ml}$ y un AUC_{0-24} de $717 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y se observaron signos clínicos leves de fasciculaciones y un caso de rigidez muscular que no tuvieron efectos sobre el peso y se normalizaron durante el periodo de recuperación de 28 días. Estos datos indican que existe un margen limitado entre las dosis que se asocian con signos clínicos adversos leves y las que se asocian con signos clínicos adversos pronunciados. Ni los tejidos del sistema nervioso central ni el músculo esquelético y los tejidos estudiados presentaron alteraciones histopatológicas relacionadas con la daptomicina con ninguna de las dosis. Los perros que recibieron dosis de 10 mg/kg/día (la NOAEL), asociadas a una $C_{\text{máx}}$ de $62 \mu\text{g/ml}$ y un AUC_{0-24} de $247 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, no mostraron signos clínicos adversos en estos órganos, en los cuales se manifiesta la toxicidad de la daptomicina.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales. La daptomicina no fue mutágena ni clastógena en una serie de pruebas de genotoxicidad in vivo e in vitro.

Los estudios de reproducción realizados en ratas y los estudios teratológicos que se llevaron a cabo en ratas y conejos no evidenciaron efectos sobre la fecundidad o la capacidad de reproducción, ni signos de daño fetal. No obstante, la daptomicina puede atravesar la placenta de las ratas grávidas.

No se ha estudiado la excreción de la daptomicina en la leche de los animales lactantes.

Los estudios de desarrollo embrionario y teratológicos realizados en ratas y conejos con dosis de hasta 75 mg/kg (2 y 4 veces mayores que la dosis humana de 6 mg/kg, respectivamente, en función de la superficie corporal) no revelaron indicios de daño fetal atribuibles a la daptomicina. Sin embargo, no se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas.

Datos farmacéuticos

Incompatibilidades

Cubicin no es compatible con diluyentes que contienen glucosa (dextrosa).

Aparte de los nueve fármacos mencionados en el apartado soluciones intravenosas y otros medicamentos compatibles y dados que se dispone de escasa información en materia de compatibilidad, no se deben añadir aditivos u otros medicamentos a las bolsas de infusión o los viales de uso único de Cubicin, ni tampoco se deben infundir simultáneamente aditivos u otros medicamentos con Cubicin a través de la misma vía intravenosa. En el caso de que se utilice la misma vía intravenosa para la infusión secuencial de diferentes medicamentos, se deberá purgar dicha vía con una solución intravenosa compatible, antes y después de la infusión con Cubicin.

Soluciones intravenosas y otros medicamentos compatibles

Cubicin es compatible con una solución de cloruro. Los siguientes fármacos han demostrado ser compatibles cuando se administran con Cubicin a través de la misma vía intravenosa desde bolsas de infusión separadas: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacino, dopamina, heparina y lidocaína.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que sustente la seguridad y eficacia del producto de la referencia en el grupo etario de menores de 18 años.

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. DRAMANINE

Expediente : 20056532
Radicado : 2015125739
Fecha : 23/09/2015
Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de dimenhidrinato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticinetósico, Antiemético

Contraindicaciones: Embarazo, adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, retención urinaria o hipertrofia prostática. No debe administrarse simultáneamente con depresores del SNC. Puede producir somnolencia, por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicación terapéutica.
- Contraindicaciones, reacciones secundarias, precauciones y advertencias.

Dosificación:

Dosis y Modo de Empleo: Para prevenir el mareo, náusea y vómito, se recomienda tomar la primera dosis Dramamine 30 minutos antes de iniciar el viaje o la actividad que provoca el mareo.

- Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar de 1 a 2 tabletas cada 4 - 6 horas, sin exceder de 8 tabletas en 24 horas.
- Niños de 6 a 12 años: $\frac{1}{2}$ a 1 tableta cada 6 – 8 horas, sin exceder de 3 tabletas en 24 horas.
- Niños de 2 a 6 años: $\frac{1}{2}$ tableta cada 6 – 8 horas, sin exceder de 1 $\frac{1}{2}$ tabletas en 24 horas.

Indicaciones: Para la prevención y alivio de mareo, náuseas y vómito asociado al movimiento.

Contraindicaciones:

Dramamine está contraindicado en pacientes con alergia al dimenhidrinato o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No deberá usar Dramamine en menores de 2 años, consulte a su médico.

Reacciones Secundarias: El uso de Dramamine puede causar sueño, temblor, alucinaciones, sequedad en la boca, nariz y garganta, visión borrosa o disminución de la visión, reacciones alérgicas como erupciones cutáneas y enrojecimiento de la piel, edema, picazón y dificultad para respirar. Si usted presenta alguna de estas reacciones, suspenda el uso de Dramamine y consulte a su médico.

Precauciones y Advertencias: Consulte a su médico antes de tomar Dramamine si usted padece glaucoma, porfiria, enfermedades de la próstata, dificultad para orinar, obstrucción píloro-duodenal y obstrucción de la vejiga. Si usted va a tomar Dramamine no se recomienda que maneje vehículos, máquinas pesadas o de precisión. No debe tomarse Dramamine junto con alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC. Si usted está tomando algún medicamento, consulte a su médico antes de tomar Dramamine. El Dimenhidrinato está recomendado para uso a corto plazo, Si los síntomas persisten, suspenda su uso y consulte a su médico. Contiene lactosa.

Uso en el embarazo y lactancia: En caso de embarazo y lactancia, consulte a su médico.

Ingesta Accidental y Sobredosis: La sobredosis con Dramamine puede provocar sueño, coma, confusión, dependencia, mareo, incoherencia, pérdida de la conciencia, dilatación de pupilas, náuseas, taquicardia, vómito, desorden de la conciencia y el habla, alucinaciones, convulsiones, dificultad para respirar, nerviosismo, inquietud, irritabilidad o excitación. Si usted presenta alguno de estos síntomas, suspenda el uso Dramamine y consulte de inmediato a un médico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicación terapéutica.**
- **Contraindicaciones, reacciones secundarias, precauciones y advertencias.**

Dosificación:

Dosis y Modo de Empleo: Para prevenir el mareo, náusea y vómito, se recomienda tomar la primera dosis Dramamine 30 minutos antes de iniciar el viaje o la actividad que provoca el mareo.

- **Adultos y niños mayores de 12 años:** Tomar de 1 a 2 tabletas cada 4 - 6 horas, sin exceder de 8 tabletas en 24 horas.
- **Niños de 6 a 12 años:** $\frac{1}{2}$ a 1 tableta cada 6 – 8 horas, sin exceder de 3 tabletas en 24 horas.
- **Niños de 2 a 6 años:** $\frac{1}{2}$ tableta cada 6 – 8 horas, sin exceder de 1 $\frac{1}{2}$ tabletas en 24 horas.

Indicaciones: Para la prevención y alivio de mareo, náuseas y vómito asociado al movimiento.

Contraindicaciones:

Dramamine está contraindicado en pacientes con alergia al dimenhidrinato o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No deberá usar Dramamine en menores de 2 años, consulte a su médico.

Reacciones Secundarias: El uso de Dramamine puede causar sueño, temblor, alucinaciones, sequedad en la boca, nariz y garganta, visión borrosa o disminución de la visión, reacciones alérgicas como erupciones cutáneas y enrojecimiento de la piel, edema, picazón y dificultad para respirar. Si usted presenta alguna de estas reacciones, suspenda el uso de Dramamine y consulte a su médico.

Precauciones y Advertencias: Consulte a su médico antes de tomar Dramamine si usted padece glaucoma, porfiria, enfermedades de la próstata, dificultad para orinar, obstrucción píloro-duodenal y obstrucción de la vejiga. Si usted va a tomar Dramamine no se recomienda que maneje vehículos, máquinas pesadas o de precisión. No debe tomarse Dramamine junto con alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC. Si usted está tomando algún medicamento, consulte a su médico antes de tomar Dramamine. El Dimenhidrinato está recomendado para uso a corto plazo, Si los síntomas persisten, suspenda su uso y consulte a su médico. Contiene lactosa.

Uso en el embarazo y lactancia: En caso de embarazo y lactancia, consulte a su médico.

Ingesta Accidental y Sobredosis: La sobredosis con Dramamine puede provocar sueño, coma, confusión, dependencia, mareo, incoherencia, pérdida de la conciencia, dilatación de pupilas, náuseas, taquicardia, vómito, desorden de la conciencia y el habla, alucinaciones, convulsiones, dificultad para respirar,

Humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Humira® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pjia, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores.

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Contraindicaciones:

Advertencias y precauciones: riesgo de infección por legionella y listeria. adicionales información para pacientes -los bloqueadores TNFA puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones. -los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen. -los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNFA. -los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNFA. · adicionales de información para profesionales de la salud -los pacientes tratados con bloqueadores de TNFA están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte. - el riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF. -los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección. -pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección. -antes de iniciar los bloqueadores de TNFA y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. -los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNFA. -la terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave. -los profesionales

sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

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

- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Grupo etario.
- Modificación de Indicaciones.
- Inserto versión CCDS 03321114 Noviembre/ 2014, Hidradenitis supurativa
- Información para prescribir CCDS 03321114 Noviembre/ 2014, Hidradenitis supurativa

Nueva dosificación:

Adicional al régimen de dosificación para las indicaciones ya aprobadas, se incluye información de dosificación para Hidradenitis supurativa.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis relacionada con Entesitis: (En proceso de aprobación)

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2). (En proceso de aprobación)

Tabla 2: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis													
Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Humira no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con Entesitis, de menos de 6 años de edad.

Psoriasis en Placa en pediatría (En proceso de aprobación)

La dosis recomendada de Humira es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de Humira en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3). (En proceso de aprobación)

Tabla 3: Dosis de Humira en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)

35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Nuevo Grupo etario:

Se solicita la inclusión de la indicación nueva Hidradenitis supurativa en el grupo etareo adultos

Pediatría

Psoriasis en Placa en pediatría

Humira está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Nueva indicación:

Adultos:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira® ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de

Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira® induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Humira® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Humira está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Pediatría:

- Artritis Idiopática Juvenil
- Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular
- Humira está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira puede usarse solo o en combinación con metotrexato.
- Artritis relacionada con Entesitis
- Humira está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con Entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.
- Psoriasis en placa en pediatría.

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

3.1.9.3. ROBITUSSIN NIÑOS

Expediente : 20053055
 Radicado : 2015135167
 Fecha : 13/10/2015
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 5 mL contiene 100 mg Guaifenesina

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Expectorante: ayuda a aflojar la flema (mucosidad) y a disminuir las secreciones bronquiales para que la tos sea más productiva. Ayuda a aliviar la congestión del pecho.

Contraindicaciones: No administrar en niños menores de 2 años. Hipersensibilidad a la guaifenesina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. **Precauciones y advertencias:** consulte a su médico antes de usar si usted tiene tos crónica, parecida a la producida por fumar, o a la de una enfermedad pulmonar crónica tal como asma, bronquitis crónica, enfisema, o si está acompañada de excesiva flema o moco si la tos persiste por más de una semana, tiende a repetirse, o está acompañada de fiebre, prurito o dolor de cabeza, suspenda el medicamento y consulte a su médico. La tos persistente puede ser signo de una condición seria. Para administrar a niños de 2 a 6 años consulte a su médico. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental busque asistencia médica inmediata. Consulte a su médico si está embarazada o en período de lactancia

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

- Modificación de dosificación.
- Información para prescribir (resumen de las características del producto – SPC versión 2.0, Septiembre 15 de 2015)

Nueva dosificación:

Niños de 2 a 6 años: Consulte a su médico antes de utilizar. Se recomienda una dosis de 5 ml cada 6 a 8 horas.

Niños de 6 a 12 años: Se recomienda una dosis de 10 ml cada 6 a 8 horas.

Niños mayores de 12 años y adultos: Se recomienda una dosis de 15 ml cada 6 a 8 horas.

Utilice la copa dosificadora incluida en el empaque. No exceder la dosis diaria recomendada. No administrar en niños menores de 2 años.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Información para prescribir (resumen de las características del producto – SPC versión 2.0, Septiembre 15 de 2015)**

Nueva dosificación:

Niños de 2 a 6 años: Consulte a su médico antes de utilizar. Se recomienda una dosis de 5 ml cada 6 a 8 horas.

Niños de 6 a 12 años: Se recomienda una dosis de 10 ml cada 6 a 8 horas.

Niños mayores de 12 años y adultos: Se recomienda una dosis de 15 ml cada 6 a 8 horas.

Utilice la copa dosificadora incluida en el empaque. No exceder la dosis diaria recomendada. No administrar en niños menores de 2 años.

3.1.9.4. ROBITUSSIN FORTE

Expediente : 20053054
 Radicado : 2015135171
 Fecha : 13/10/2015
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 5 mL contiene 100mg de Guaifenesina + 15mg de Hidrobromuro de Dextrometorfano

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Expectorante y antitusivo: ayuda a aflojar la flema (mucosidad) y a disminuir las secreciones bronquiales para que la tos sea más productiva. Ayuda a aliviar la congestión del pecho.

Contraindicaciones: No administrar en niños menores de 2 años. Hipersensibilidad a la guaifenesina y al dextrometorfano o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para la depresión, desórdenes psiquiátricos ó emocionales, ó enfermedad de parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su

prescripción contiene uno de estos medicamentos consulte a su médico antes de tomar este producto.

Precauciones y advertencias: consulte a su médico antes de usar este producto si usted tiene tos persistente o crónica como la que ocurre al fumar, o por una enfermedad pulmonar crónica tal como el asma o el enfisema o si la tos está acompañada de excesiva flema. Si la tos persiste por más de una semana o está acompañada de fiebre, urticaria o dolor de cabeza persistente, suspenda el medicamento y consulte a un médico. Estos síntomas pueden ser signo de una condición seria. Niños de 2 a 12 años: consulte a su médico antes de suministrar este producto. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental busque asistencia médica inmediata. Embarazo y lactancia: si está embarazada o lactando, consulte a su médico antes de usar este producto. Sobredosis: en caso de sobredosis accidental, descontinúe el uso y busque asistencia médica de forma inmediata.

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

- Modificación de dosificación.
- Información para prescribir (resumen de las características del producto – SPC versión 4.0, Septiembre 16 de 2015)

Dosificación:

Niños mayores de 12 años y adultos: se recomienda una dosis de 10mL cada 6 a 8 horas. Utilice la copa dosificadora incluida en el empaque. No exceder la dosis diaria recomendada.

Niños de 2 a 12 años, consulte a su médico antes de administrar. No administrar en niños menores de 2 años.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- Modificación de dosificación.
- Información para prescribir (resumen de las características del producto – SPC versión 4.0, Septiembre 16 de 2015)

Dosificación:

Niños mayores de 12 años y adultos: se recomienda una dosis de 10mL cada 6 a 8 horas. Utilice la copa dosificadora incluida en el empaque. No exceder la dosis diaria recomendada.

Niños de 2 a 12 años, consulte a su médico antes de administrar. No administrar en niños menores de 2 años.

3.1.9.5. PEDIALYTE 60 CON ZINC

Expediente : 20020097
Radicado : 2015134962
Fecha : 13/10/2015
Interesado : Abbott Laboratorios de Colombia

Composición: Cada 100 mL contienen: Cloruro de sodio 175.7 mg, Gluconato de Zinc 6,0 mg, Glucosa monohidratada 1.188 g equivalente a 1.08 g de Glucosa anhidra, Citrato de sodio dihidratado 289.20 mg, Cloruro de potasio 150,6 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Pedialyte® 60 meq con zinc está indicado para el tratamiento de la deshidratación moderada a grave por pérdida de líquidos y electrolitos. Pedialyte® contiene zinc para ayudar a reponer el zinc perdido durante la deshidratación por pérdida de líquidos y electrolitos.

Contraindicaciones: Pedialyte® 60 meq con zinc está contraindicado en pacientes con vómito intratable, íleo adinámico, insuficiencia renal, obstrucción intestinal, perforación intestinal o deshidratación severa.

Precauciones y advertencias: no lo consuma si el sello protector está roto. Una vez abierto el envase, consúmase el contenido dentro de las 24 horas siguientes y deséchese el sobrante. Durante el embarazo o período de lactancia consulte al médico.

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

- Modificación de dosificación.

Nueva dosificación:

Para prevenir la deshidratación. Después de cada episodio de diarrea la cantidad recomendada es:

- Menores de 1 año: consulte a su médico
- Menores de 2 años: de 50 a 100 mL (de ¼ a ½ taza grande)
- De 2 a 10 años: de 100 a 200 mL (de ½ a 1 taza grande)
- Mayores de 10 años y adultos: Tanto líquido como sea necesario.

Para el manejo de la deshidratación, la cantidad aproximada a utilizar en las primeras 4 horas se describe en la siguiente tabla:

Edad	Peso	Cantidad (mL)
Menos de 4 meses	Menos de 5 Kg	200 – 400 mL
4 a 11 meses	5 a 7.9 kg	400 – 600 mL
12 a 23 meses	8 a 10.9 Kg	600 – 800 mL
2 a 4 años	11 a 15.9 Kg	800 – 1200 mL
5 a 14 años	16 a 29.9 Kg	1200 – 2200 mL
15 años o más	30 Kg o más	2200 – 4000 mL

Use la edad del paciente solo cuando no conozca el peso.”.

Si la diarrea persiste por más de 24 horas consulte a su médico

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de dosificación para el producto de la referencia, quedando así:

Dosificación:

Para prevenir la deshidratación. Después de cada episodio de diarrea la cantidad recomendada es:

- Menores de 1 año: consulte a su médico
- Menores de 2 años: de 50 a 100 mL (de ¼ a ½ taza grande)
- De 2 a 10 años: de 100 a 200 mL (de ½ a 1 taza grande)
- Mayores de 10 años y adultos: Tanto líquido como sea necesario.

Para el manejo de la deshidratación, la cantidad aproximada a utilizar en las primeras 4 horas se describe en la siguiente tabla:

Edad	Peso	Cantidad (mL)
Menos de 4 meses	Menos de 5 Kg	200 – 400 mL
4 a 11 meses	5 a 7.9 kg	400 – 600 mL
12 a 23 meses	8 a 10.9 Kg	600 – 800 mL
2 a 4 años	11 a 15.9 Kg	800 – 1200 mL
5 a 14 años	16 a 29.9 Kg	1200 – 2200 mL
15 años o más	30 Kg o más	2200 – 4000 mL

Use la edad del paciente solo cuando no conozca el peso.”.
Si la diarrea persiste por más de 24 horas consulte a su médico

3.1.9.6. COSENTYX®

Expediente : 20082591
 Radicado : 2015137444
 Fecha : 16/10/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150mg de Secukinumab.

Forma farmacéutica: Solución para Inyección en PFS

Indicaciones: Para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedente de los ensayos clínicos. Aun así, Cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

- Enfermedad de Crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir Cosentyx® a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de Cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de crohn activa que reciben Cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-Vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx®.

Los pacientes tratados con Cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

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

- Modificación de la dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Inserto del 02 de Marzo de 2015.
- Declaración Sucinta, Documento de Referencia, N/A, Fecha 02 de Marzo de 2015.

Nueva dosificación:

Psoriasis

“La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.”

Espondilitis Anquilosante

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento)”

Nuevas indicaciones:

Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Espondilitis Anquilosante Activa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que mediante radicado 2015137436 el interesado presente la misma solicitud para el mismo expediente, pero con versiones diferentes para la declaración sucinta y el inserto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar cual radicado corresponde a la versión final para su evaluación.

3.1.9.7 COSENTYX®

Expediente : 20082591

Radicado : 2015137436
Fecha : 16/10/2015
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150mg de Secukinumab.

Forma farmacéutica: Solución para Inyección en PFS

Indicaciones: Para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedente de los ensayos clínicos. Aun así, cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

- Enfermedad de crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir cosentyx® a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de crohn activa que reciben cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-Vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con cosentyx®.

Los pacientes tratados con cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

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

- Modificación de la dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2015137436
- Declaración Sucinta, Documento de Referencia, N/A, Fecha 27 de febrero de 2015.

Nueva Dosificación:

Psoriasis

“La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.”

Artritis Psoriática

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento).

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante entre moderada y severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Cosentyx puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que mediante radicado 2015137444 el interesado presente la misma solicitud para el mismo expediente, pero con versiones diferentes para la declaración sucinta y el inserto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar cual radicado corresponde a la versión final para su evaluación.

**3.1.9.8. BENEFIX® 250 UI
BENEFIX® 500 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE
BENEFIX® 1000 UI
BENEFIX® 2000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE
BENEFIX® 3000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20066911 / 19904609 / 20050154 / 20066857 / 19904610
Radicado : 2015137531 / 2015137533 / 2015137534 / 2015137535 / 2015137536
Fecha : 16/10/2015
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 250 Unidades Internacionales (UI) de Factor IX recombinante de coagulación

Cada vial contiene 500 Unidades Internacionales (UI) de Factor IX recombinante de coagulación

Cada vial contiene 1000 Unidades Internacionales (UI) de Factor IX recombinante de coagulación

Cada vial contiene 2000 Unidades Internacionales (UI) de Factor IX recombinante de coagulación

Cada vial contiene 3000 Unidades Internacionales (UI) de Factor IX recombinante de coagulación

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Controlar y prevenir episodios hemorrágicos y para profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia b (deficiencia congénita de factor ix o enfermedad de christmas).

Contraindicaciones: Pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a la proteína de hámster, embarazo y lactancia. Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo ii, vii, x) ni para el de pacientes con hemofilia a con inhibidores al factor viii, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de hemorragias debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o coagulación intravascular diseminada.

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

- Modificación de dosificación.
- Inserto versión 14.0 de Mayo 20 de 2015
- Información para prescribir versión 14.0 de Mayo 20 de 2015.

Nueva dosificación:

Posología:

Dosis

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los

productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes ≥ 15 años de edad

En pacientes ≥ 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en $0,8 \pm 0,2$ (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,2 (UI/kg por UI/dL)*
Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)						

Pacientes <15 años de edad

En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en $0,7 \pm 0,3$ (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,4 (UI/kg por UI/dL)*
Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)						

Dosis para los episodios de sangrado y cirugía

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
Moderada Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
Severa Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

Dosis para Profilaxis

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX: C $\leq$ 2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana

Población anciana

Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

Aclaro de manera respetuosa que solamente se incluye el “Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- Modificación de dosificación.
- Inserto versión 14.0 de Mayo 20 de 2015
- Información para prescribir versión 14.0 de Mayo 20 de 2015.

Dosificación:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está

expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes ≥ 15 años de edad

En pacientes ≥ 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX[®] por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en $0,8 \pm 0,2$ (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,2 (UI/kg por UI/dL)*
Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)						

Pacientes <15 años de edad

En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX[®] por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en $0,7 \pm 0,3$ (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,4 (UI/kg por UI/dL)*
Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)						

Dosis para los episodios de sangrado y cirugía

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
Moderada Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
Severa Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

Dosis para Profilaxis

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX: C ≤2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana

Población anciana

Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. TACROLIMUS 0.5 mg TACROLIMUS 1.0 mg

Expediente : 20090268
 Radicado : 2015028614 / 2015126135
 Fecha : 24/09/2015
 Fabricante : Panacea Biotec LTD
 Interesado : Veros Health S.A.S.

Composición:

Cada cápsula contiene 0.5 mg de tacrolimus
 Cada cápsula contiene 1 mg de tacrolimus

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tacrolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, de hígado y corazón.
 Tratamiento de rechazo de trasplante resistente al tratamiento con otros inmunosupresores

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tacrolimus.

- Lactancia materna
- Exposición ocular
- Hipersensibilidad a aceite de ricino polioxietilado
- Broncoespasmo agudo
- Pacientes negros
- Enfermedad cardíaca
- Cardiomiopatía
- Niños.
- Diabetes mellitus.
- Desequilibrio electrolítico.
- Dermatitis exfoliativa
- Infección micótica
- Insuficiencia cardíaca
- Enfermedad hepática
- La infección por herpes
- Hiperglucemia.
- Hiperpotasemia
- Hipertensión
- Hipotensión
- Ictiosis

- Inmunosupresión
- Bebés
- Infección
- La administración intravenosa
- Linfoma
- Mononucleosis
- Enfermedad neoplásica
- Vendaje oclusivo
- Oliguria
- Embarazo
- Prolongación del intervalo QT
- Enfermedad renal
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia renal
- Trastorno de convulsiones
- Convulsiones
- Cáncer de piel
- La exposición al sol (UV)
- Vacunación
- Varicela
- Infección viral

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto emitido mediante concepto del Acta No. 10 de 2015, numeral 3.2.11, en el sentido de allegar las versiones actuales de la composición y proceso de manufactura, los cuales han sido usados en los estudios de Bioequivalencia y corresponden a los que serán radicados en la solicitud de registros sanitarios y no habrá ningún tipo de cambio en el producto que pudiera alterar la calidad del producto en alguna forma y el mismo producto será comercializado después de la aprobación.

A demás se anexa el protocolo y reporte de validación del proceso de fabricación para cada una de las concentraciones 0.5mg / cápsula y 1.0mg / cápsula.

Lo anterior con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de los estudios de Bioequivalencia para Tacrolimus 0.5mg y 1.0mg Cápsula.
- Aprobación del inserto versión 1 del 09/03/2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado certifico que no se han presentado cambios en el proceso o la composición del

producto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto en las concentraciones de 0.5 y 1 mg frente al producto Prograf de Janssen Cilag S.A.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1 del 09/03/2015, para los productos de la referencia

3.2.2. TAMFENAX 20 mg

Expediente : 20099221
Radicado : 2015125965
Fecha : 24/09/2015
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Pisa S.A. de C.V.

Composición: Cada tableta contiene 20mg de tamoxifeno.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tamoxifeno está indicado en el manejo de enfermedades oncológicas y no oncológicas:

-Indicaciones no Oncológicas:

- Trastornos Mamarios no malignos.
- Ginecomastia.
- Mastalgia.
- Infertilidad anovulatoria.
- Osteoporosis.

-Indicaciones Oncológicas

- Tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama.
- Tratamiento neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama operables o no seguidas de tratamiento estándar.
- Tratamiento paliativo de mujeres con cáncer mama metastásico.
- Tratamiento de cáncer endometrial.
- Reducción en la incidencia de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo.

Tratamiento de otros cánceres (hepatocarcinoma) en conjunto con quimioterapia.

Contraindicaciones: El uso de Tamoxifeno está contraindicado durante el embarazo y en caso de hipersensibilidad al producto o cualquiera de sus componentes.

Advertencias:

- En ocasiones ha sido reportado que en pacientes tratadas con Tamoxifeno por cáncer de mama presentan una reducción de plaquetas, siendo generalmente de 50,000 – 100,000 / mm³, por lo que se recomienda practicar recuentos sanguíneos y análisis de los parámetros hepáticos.
- En pacientes que en la actualidad o con anterioridad han tomado Tamoxifeno y presenten sangrado vaginal anormal, deben informar de manera inmediata a su médico para su investigación oportuna.
- El Tamoxifeno no deberá ser empleado durante el embarazo, así como en el manejo de otras neoplasias malignas, no hormono-dependientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos para el principio activo Tamoxifeno.

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

3.2.3. EXEMESTANO

Expediente : 20099985
Radicado : 2015132545
Fecha : 07/10/2015
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A
Fabricante : EirGen Pharma

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25mg de Exemestano

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento de segunda línea de cáncer avanzado de seno en mujeres con estado posmenopáusico natural o inducido en el cual la enfermedad haya progresado después de la terapia antiestrogénica.

Tratamiento hormonal de tercera línea de cáncer de seno avanzado en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido cuya enfermedad haya progresado después de tratamientos con antiestrógenos ya sean con esteroides de la aromatasa o progestina.

Tratamiento coadyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente de estado desconocido o positivo a receptores estrogénicos, con el fin de reducir el riesgo de recidiva (distante y locorregional) y de cáncer contralateral.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas cuya enfermedad muestra avance después de tratamiento con tamoxifeno.

Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas

Contraindicaciones: Exemestano está contraindicado en Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Embarazo, lactancia. El medicamento no debe administrarse a mujeres en estado endocrino premenopáusico. No debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contengan estrógenos. Debe administrarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos metabolizados por citocromo P450.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación del estudio de bioequivalencia para el producto Exemestano 25 mg Tabletas Recubiertas.

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

3.2.4. FRAMEBIN

Expediente : 20100205
Radicado : 2015134300
Fecha : 10/09/2015
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Pisa S.A. de C.V.

Composición:

Cada cápsula contiene 1mg de Tacrolimus

Cada cápsula contiene 5mg de Tacrolimus

Forma farmacéutica: cápsula

Indicaciones: Tacrolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de hígado o riñón. Se recomienda que se utilice de manera concomitante con corticoesteroides.

Contraindicaciones: Está contraindicado su uso en pacientes con hipersensibilidad al tacrolimus

Advertencias: La hipertensión es un efecto secundario común del tacrolimus. Puede requerirse de terapia antihipertensiva y el control de la misma puede realizarse con cualquiera de los agentes antihipertensivos. Sin embargo los bloqueadores de los canales de calcio deben ser manejados cuidadosamente debido a la interferencia que pueden tener con el metabolismo del tacrolimus, lo cual pudiera requerir de una reducción de la dosis de este último.

El uso de tacrolimus en pacientes con trasplante hepático puede asociarse con un aumento en el riesgo de desarrollar insuficiencia renal relacionada con altos niveles en sangre de tacrolimus. Estos pacientes deberán ser estrechamente monitoreados y realizar los ajustes necesarios.

Debido a que se ha llegado a reportar una hipertrofia del miocardio en pacientes que usan tacrolimus, generalmente transitoria al disminuir la dosis o discontinuar la terapia, en los casos de desarrollo de insuficiencia renal o manifestaciones clínicas de disfunción ventricular, se deberá considerar una reducción en la dosis de tacrolimus.

Se deberá advertir a las pacientes acerca del riesgo potencial durante el embarazo y del aumento de riesgos de desarrollo de neoplasias.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación del estudio de bioequivalencia entre Framebin 1mg, 5mg y Prograf 5mg cápsulas.

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

3.2.5. VENLAFAXINA CÁPSULAS LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

Expediente : 20080189
Radicado : 2014091836 / 2015122608
Fecha : 17/092015
Interesado : Pharmathen S.A.
Fabricante : Pharmathen S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene 75 mg de venlafaxina

Forma farmacéutica: Cápsulas de Liberación Prolongada

Indicaciones: Tratamiento de depresión, incluyendo depresión asociada con ansiedad. Para la prevención de la recaída y de la recurrencia de la depresión.

Tratamiento de la ansiedad y del trastorno de ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de ansiedad social, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO.

Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 21 de 2014 numeral 3.2.8, en el sentido de presentar cartas aclaratorias emitidas por el fabricante Pharmathen S.A., conformando que tanto la fórmula cualicuantitativa como el método de manufactura de este producto continúan siendo iguales, lo anterior con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado certifico que no se han presentado cambios en el proceso o la composición del producto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto frente al producto Efexor® Depot de Wyeth Medica Ireland.

3.2.6. JALRA® 50 mgTABLETAS (COMPRIMIDOS)

Expediente : 20005969
 Radicado : 2014032934
 Fecha : 2014/03/21
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de vildagliptina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Jalra® está indicado en monoterapia como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2.

En biterapia con metformina, una sulfonilúrea (SU), una tiazolidindiona (TZD) o con insulina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con un antidiabético no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.

Jalra® también está indicado en asociación con la metformina para el tratamiento inicial de la diabetes de tipo 2 en pacientes que no han conseguido un control adecuado con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7,6 y 9.

En triterapia con una sulfonilúrea y metformina cuando la dieta y el ejercicio más la biterapia con tales fármacos no permitan conseguir un control adecuado de la glicemia.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a la Vildagliptina o cualquiera de los excipientes. No sirve como sucedáneo de la insulina en pacientes que necesitan insulina. No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Los comprimidos de Jalra® contienen lactosa por lo que no se recomienda la administración a pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa. No se recomienda la utilización en pacientes con enfermedades renal terminal de hemodiálisis ni en pacientes embarazadas o lactando.

Generales: Jalra® no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a los pacientes con diabetes de tipo 1 o con cetoacidosis diabética.

Disfunción hepática: No se recomienda el uso de Jalra® en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALT o AST previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Supervisión de las enzimas hepáticas: Se han comunicado casos esporádicos de disfunción hepática (incluso hepatitis). En esos casos, los pacientes eran generalmente asintomáticos, no hubo secuelas clínicas y las pruebas de la función hepática volvieron a dar resultados normales tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Jalra®. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Jalra® y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y

luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Jalra® si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior a tres veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los pacientes con signos de ictericia u otros signos indicativos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Jalra® y consultar inmediatamente al médico. No se debe reanudar el tratamiento con Vildagliptina tras la retirada de Jalra® y la normalización de la función hepática.

Insuficiencia cardíaca: Un ensayo clínico de la Vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la nyha reveló que el tratamiento con Vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con el placebo. La experiencia clínica en pacientes de la clase funcional III de la nyha tratados con Vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados no son concluyentes.

No existen antecedentes de uso de la Vildagliptina en ensayos clínicos con pacientes de la clase funcional IV de la nyha, de modo que no se recomienda el uso de Jalra® en dichos pacientes.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos emitir concepto sobre la información presentada como respuesta al Auto No. 205004755 de 27/04/2015. En el cual se transcribe el concepto dado en Acta No. 03 de 2015 (3.2.17) para el producto Jalra® 50mg.

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

3.2.7. NIQUITIN PARCHE TRANSDERMICO 7 mg. ETAPA 3

Expediente : 19903733
Radicado : 2014051532
Fecha : 2014/05/02
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Nicotina 36mg Parche 7 cm2

Forma farmacéutica: Transdermicos

Indicaciones: Para el alivio de los síntomas producidos por la suspensión del uso del tabaco, como el "deseo" o la ansiedad por el cigarro, incluyendo la que experimentan los fumadores en las mañanas y la disforia o depresión, irritabilidad, frustración y enojo, inquietud, pereza, dificultad de concentración, relacionados también con dejar de fumar.

Contraindicaciones: No deberá emplearse en no fumadores, menores de 18 años, en casos de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula, ni simultáneamente con otro producto que contenga nicotina.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre los perfiles de disolución, allegados por el interesado mediante radicado No. 2015004263 del 19/01/2015 en respuesta al auto del escrito radicado bajo el número de la referencia. Esta información es extensiva para el radicado 2014051534 del 02/05/2014 correspondiente al expediente 19903732 para la cual de igual manera se solicita la emisión de concepto.

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

3.2.8. RASAPARK

Expediente : 20090203
 Radicado : 2015027300 / 2015135675
 Fecha : 14/10/2015
 Interesado : Novamed S.A
 Fabricante : CI Farmacápsulas S.A.

Composición: Cada tableta contiene Rasagilina mesilato equivalente rasagilina 1 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

Contraindicaciones: En niños y adolescentes menores de 18 años no recomendado, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población. Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) o petidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilinas y el inicio del tratamiento

con inhibidores de la MAO o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2015009748, emitido mediante Acta No. 14 de 2015, numeral 3.2.3., con el fin de solicitar la aprobación del estudio de biodisponibilidad y se conceda bioexención para un estudio farmacocinético in vivo comparativo con un producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta que el interesado no presentó los estudios in vivo comparativos como se solicitó en el Acta No. 14 de 2015, numeral 3.2.3.

**3.2.9. VERAPAMILO 80 mg
VERAPAMILO 120 mg**

Expediente : 42796 - 13393
Radicado : 2015061481 / 2015137371
Fecha : 16/10/2015
Interesado : Memphis Products S.A.
Fabricante : Colompack S.A.

Composición:

Cada tableta contiene verapamilo clorhidrato 80 mg
Cada tableta contiene Verapamilo clorhidrato 120 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antianginoso, antiarritmico, antihipertensivo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al verapamilo, shock cardiogénico, infarto cardiaco agudo, bloqueo cardiaco, bradicardia o hipotensión. Adminístrese con precaución en pacientes que estén recibiendo digitálicos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de Estudios Farmacocinéticos para la Renovación de Registro Sanitario de los productos verapamilo 80 y verapamilo clorhidrato 120 mg tableta recubierta.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2015009851, emitido mediante Acta No. 14 de 2015, numeral 3.2.7, en el sentido de allegar el estudio comparativo del producto Verapamilo 80 realizado frente al innovador establecido, en este caso frente al producto Isoptin de Abbott, dando cumplimiento a lo contemplado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Acta No. 05 de 2014, numeral 3.11.1. “Listado de moléculas con riesgo sanitario, para exigencia de estudios de Bioequivalencia con sus respectivos comparadores”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta que el principio activo verapamilo es de baja solubilidad y alta permeabilidad (grupo II de la clasificación biofarmacéutica) productos para los que no se contempla la bioxención es decir que es necesaria la presentación de estudios de bioequivalencia in vivo y lo presentado por el interesado corresponden a estudios in vitro.

3.2.10. ATEMPERATOR 500 mg TABLETAS

Expediente : 49139
Radicado : 2015043618 / 2015136355
Fecha : 15/10/2015
Interesado : Laboratorio Bago de Colombia S.A
Fabricante : Amstrong Laboratorios de Mexico S.A de C.V.

Composición: Cada tableta contiene Valproato de magnesio equivalente a 468.5mg de ácido valproico 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la manía aguda, episodios mixtos asociados al trastorno afectivo bipolar y profilaxis de episodios de migraña, manejo de la epilepsia del tipo pequeño mal.

Contraindicaciones: Hepatopatías, embarazo y lactancia. El paciente debe someterse a evaluaciones periódicas. Puede producir somnolencia y potenciar depresores del sistema nervioso central está contraindicado para el manejo de la migraña durante el embarazo y la lactancia (clasificación x). 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). Se ha reportado un aumento del

riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman este medicamento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2015008557, emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.2.5, en el sentido de solicitar la reconsideración de dicho concepto para el producto Atemperator 500 mg tabletas, el cual ha sido realizado teniendo en consideración tanto el pronunciamiento realizado mediante el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.11.1, que establece el listado de productos farmacéuticos con principio activo – API definido y a la vez establece el producto de referencia para la presentación de estudios de Bioequivalencia, así como el pronunciamiento oficial realizado mediante la Circular No. 600-5724-14 que establece que los productos nuevos o renovaciones cuyo principio activo corresponda al Valproato Sódico deben presentar estudios de Bioequivalencia frente al innovador establecido.

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 lo siguiente:

- Si se pueden realizar estudios de bioequivalencia entre alternativas farmacéuticas, lo que incluyen diferentes formas farmacéuticas con la misma vía de administración y sales diferentes, tal y como se recomendó por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.2.5.
- El principio activo ácido valproico y sus sales pertenecen al grupo II de la clasificación biofarmacéutica y son de estrecho margen terapéutico, lo que implica que para estos productos no se contempla la bioxención es decir que es necesaria la presentación de estudios de bioequivalencia in vivo comparativos con el producto de referencia establecido por la Sala mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.11.1.

3.2.11 TRATOBEN 2.5 mg

Expediente : 20099153
 Radicado : 2015125561
 Fecha : 23/09/2015
 Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios pisa S.A. de C.V

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de Metotrexato.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Enfermedades neoplásicas: Metotrexato está indicado solo o en combinación con otras drogas, en la terapia de mantenimiento de diferentes afecciones neoplásicas como leucemias linfoblásticas agudas, leucemias meníngeas, carcinosarcoma, tumores linfoblásticos, linfosarcomas, linfoma de Burkitt, sarcoma osteogénico y tumores de vejiga, cerebro, mama, cérvix, cabeza y cuello, pulmón, ovario y testículo. Otras enfermedades: Psoriasis, Artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.

Contraindicaciones: Metotrexato está contraindicado en embarazo, lactancia, alveolitis pulmonar y disfunciones hepáticas y/o renales.

Advertencias: No se debe administrar Metotrexato durante el embarazo y la lactancia. Se debe evitar el embarazo durante un periodo mínimo de tres meses después de recibir tratamiento con metotrexato.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del Estudio Farmacocinético de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.2.12. INMUFEN 500mg TABLETAS

Expediente : 20099014
 Radicado : 2015123441
 Fecha : 18/09/2015
 Interesado : Rb Pharmaceuticals S.A.S.
 Fabricante : Alkem Laboratoirees Ltd

Composición: Micofenolato mofetil ph. Eur 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Indicado en combinación con Ciclosporina y Corticosteroides para la profilaxis de rechazo de trasplante agudo en paciente que reciben trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático.

Contraindicaciones: Se han observado reacciones de hipersensibilidad a Micofenolato de Mofetilo tabletas recubiertas por 500mg. Por lo tanto, Micofenolato de Mofetilo tabletas recubiertas por 500mg, está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad a Micofenolato de Mofetilo o Ácido Micofenólico.

Micofenolato de Mofetilo está contraindicado en mujeres que estén amamantando.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

Evaluación Estudio de Bioequivalencia para el Micofenolato Mofetilo en Tabletas por 500 mg perteneciente a alkem laboratories ltd., india; para solicitud de Registro Sanitario. Se adjunta Inserto para revisión de información

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

3.2.13. ENATIA 50 mg TABLETAS

Expediente : 20090215
 Radicado : 2015112257 - 2015027529
 Fecha : 27/08/2015
 Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S
 Fabricante : West Pharma - Produções de Especialidades Farmacéuticas S.A.

Composición: Bicalutamida 50 mg
 Bicalutamida 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Prostatectomía radical o radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con alto riesgo de progresión de la enfermedad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Está contraindicado en mujeres y niños.

Está contraindicado en administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2015007558 del 10 de julio de 2015, generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.2.6 para continuar con la aprobación del estudio farmacocinético.

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

3.2.14. KLAFEDOL GEL IBUPROFENO 5%

Expediente : 20083710
 Radicado : 2014133678
 Fecha : 31/08/2015
 Interesado : BCN Medical S.A

Principio activo: Ibuprofeno 5g 100 gramos de gel

Forma farmacéutica: Gel Tópico

Indicaciones: Analgésico indicado en dolor muscular, dolor articular, golpes esguinces y torceduras.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula, pacientes a quienes el ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs), les causen reacciones alérgicas, ataque asmático, urticaria o rinitis aguda. No aplicar sobre heridas abiertas, evitar el contacto con los ojos y mucosas.

El Grupo Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre la información farmacológica allegada, correspondiente a los estudios de permeabilidad dérmica para el producto de la referencia.

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

3.2.15. VIMPAT TABLETAS 100 mg

Expediente : 20010103
 Radicado : 2014014711 / 2015067392
 Fecha : 2014/12/13
 Interesado : Schwarz Pharma AG
 Fabricante : Aesica Pharmaceuticals GMBH.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuates a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.11, en el sentido de que se considere lo siguiente:

- Con la finalidad de incrementar la seguridad del producto se proponen cambios en la composición de la película de recubrimiento (Opadry II) eliminando la lecitina de soja de su composición, la cual se conoce que causa reacciones alérgicas a los pacientes con hipersensibilidad a la soja y así mismo la remoción del recubrimiento transparente OPADRY CLEARYS-3-7413 que le confiere a la tableta un acabado listo.

Las películas de recubrimiento de VIMPAT® tabletas no son recubrimientos funcionales, su única finalidad es que el paciente pueda identificar cada concentración de dosis, ya que no influyen o modifican el perfil de liberación de las tabletas y tampoco confieren protección alguna al fármaco; por tanto, el cambio propuesto no implica un impacto en el desempeño de la formulación, liberación, absorción o disolución del medicamento.

El sistema de recubrimiento de color original (Opadry II) se ha remplazado con un sistema de recubrimiento de color libre de soja (Opadry II F). El color sirve para aumentar la facilidad al paciente y para identificar cada dosis. El cambio menor en el recubrimiento no afecta la disolución in vitro. La prueba de disolución comparativa se realizó en tabletas de lacosamida con el recubrimiento anterior (Opadry II G) y el nuevo recubrimiento (Opadry II F). Los resultados no muestran diferencias significativas entre las tabletas recubiertas de Lacosamida con Opadry IIG transparente en consideración con las nuevas tabletas recubiertas de Lacosamida con Opadry IIF.

Es importante señalar que la composición del núcleo de la tableta se mantiene sin cambios en relación con el actualmente autorizado.

Las tabletas de Lacosamida son tabletas orales de liberación inmediata, con recubrimiento estético, manufacturadas mediante un proceso convencional de granulación húmedo, secado en cama de flujo, compresión y cumplimiento.

El fármaco Lacosamida se clasifica como 1 en la escala del sistema de clasificación biofarmacéutica como un fármaco con alta solubilidad y alta permeabilidad siendo en el caso de tabletas, la disolución el único factor que incide sobre su biodisponibilidad.

- Se anexa el método analítico de disolución por HPCL utilizado en los perfiles de disolución de ambas formulaciones así como también se presenta el reporte de validación del método analítico de disolución por HPCL en el cual se concluye que el método es apropiado y valido para la determinación de las tabletas recubiertas con Lacosamida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.11., ya que allego los perfiles a los pH solicitados y la validación de los métodos analíticos, recomienda aprobar el producto de la referencia

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. REVLIMID®

Expediente : 19999772 / 19999700 / 19999701 / 19999773
 Radicado : 2015126551 / 2015126546 / 2015126542 / 2015126548
 Fecha : 25/09/2015
 Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 5mg de Lenalidomida
 Cada cápsula dura contiene 10mg de Lenalidomida
 Cada cápsula dura contiene 15mg de Lenalidomida
 Cada cápsula dura contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones: Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia, menores de 18 años y pacientes con insuficiencia renal. Acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos asociados al uso de este medicamento.

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

- Modificación de indicaciones
- Aprobación de inserto versión REV PI COL_SIN MCL_003/MAR/15 (REV 20 03/15)

Nuevas indicaciones:

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q.

En mieloma múltiple en combinación con dexametasona

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con estudios clínicos la superioridad o igualdad en cuanto a eficacia y seguridad del tratamiento de primera línea frente a otros medicamentos disponibles.

3.3.2. HEPATECT®

Expediente : 19966283

Radicado : 2015130143

Fecha : 01/10/2015

Interesado : Amarey Nova Medical S.A

Composición: Proteína plasmática humana 50mg de ella inmunoglobulina g >96%.contenido de anticuerpos anti-HBS: i. Distribución delas subclases IGC IGC 1 aprox. 59.0%, IGG2 aprox. 35.0% igg3 aprox. 3.0% igg4 aprox. 3.0% contenido de IGA < 2.0 mg

Forma farmacéutica: Solución estéril para irrigación

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes.

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

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

Nuevas Indicaciones:

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

Profiláctico de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B en el recién nacido de madre infectada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

Indicaciones:

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

Profiláctico de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B en el recién nacido de madre infectada

3.3.3.	AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100 mg/4 mL	100
	AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 400 mg/16 mL	400

Expediente : 19956000/19956001

Radicado : 2014102160 / 2014102156 / 2015127262 - 2015025082 / 2015023763 / 2015127258

Fecha : 25/09/2015

Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

Composición:

Cada vial contiene bevacizumab 100 mg

Cada vial contiene bevacizumab 400 mg

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

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance a los radicados No. 2014102156 y 2014102160, con el fin de allegar información reciente y adicional, para responder de manera satisfactoria el requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2014, numeral 3.3.2., para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no respondió satisfactoriamente a las inquietudes planteadas en el Acta No. 21 de 2014, numeral 3.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la nueva indicación solicitada (carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico) para el producto de la referencia dado que no se encuentra un balance suficientemente favorable considerando la efectividad, seguridad y calidad de vida aportadas, teniendo en cuenta que hay un incremento de 3.7 meses de supervivencia global con este agente con respecto a la quimioterapia convencional a costa de un mayor riesgo de efectos adversos serios como fístulas rectovaginales, perforación gastrointestinal y eventos tromboembólicos.

3.3.4. VADIRAL

Expediente : 19979987
Radicado : 2015133591
Fecha : 08/10/2015
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta con película contiene 1000mg de Valaciclovir Clorhidrato Monohidrato equivalente a Valaciclovir Base.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Tratamiento alternativo de herpes zoster. Profilaxis o prevención de la infección por citomegalovirus CMV.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o cualquier componente de su formulación, embarazo y lactancia. Usarse con precaución en pacientes con disfunción renal. Puede producir somnolencia por lo tanto se debe utilizar con precaución en pacientes que deben mantener el ánimo vigilante.

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

Nueva indicación:

Coadyuvante en el tratamiento de la Leucemia Mielocítica Crónica resistente, Melanoma y Carcinoma del Ovario recurrente metastásico inoperable. Terapia concomitante a la irradiación en el control local del Carcinoma Primario de Células Escamosas de Cabeza y Cuello, excluyendo el labio. Tratamiento de la Trombocitemia Esencial y de la Policitemia Vera. Tratamiento de la Anemia de Células Falciformes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica resistente, melanoma y carcinoma del ovario recurrente metastásico inoperable. Terapia concomitante a la irradiación en el control local del Carcinoma Primario de Células Escamosas de Cabeza y Cuello, excluyendo el labio. Tratamiento de la Trombocitemia Esencial y de la Policitemia Vera. Tratamiento de la Anemia de Células Falciformes en pacientes que presentas más de 3 crisis dolorosas secundarias al año

3.3.6. FEMELLE

Expediente : 19942485
 Radicado : 2015131617
 Fecha : 05/10/2015
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 3mg de Drospirenona + 0.03mg de Etinilestradiol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Anticonceptivo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia. Antecedentes de episodios tromboembólicos arteriales o venosos o de un accidente

cerebrovascular, enfermedades cardíacas, antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales, diabetes mellitus con compromiso vascular. Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante, enfermedad hepática severa, insuficiencia renal severa o aguda, presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos), hemorragia vaginal sin diagnosticar. Neoplasias conocidas o sospechadas influidas por esteroides sexuales.

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

Nuevas indicaciones:

Anticonceptivo oral, con efectos antimineralocorticosteroides y antiandrogénicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Indicaciones: Anticonceptivo oral, con efectos antimineralocorticosteroides y antiandrogénicos.

3.3.7. FEMELLE

Expediente : 19989179
Radicado : 2015131624
Fecha : 05/10/2015
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 3mg de Drospirenona + 0.02mg de Etinilestradiol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Anticonceptivo oral. Manejo de síndrome premenstrual disfórico.

Contraindicaciones: Trombosis (venosa o arterial) actual, antecedentes de las mismas situaciones que se asocien con riesgo de ésta. Diabetes mellitus con compromiso vascular. Enfermedad hepática severa. Neoplasias conocidas o sospechadas de los órganos genitales o de las mamas, si son influidas por los esteroides sexuales.

Hemorragia vaginal sin diagnosticar. Embarazo conocido o sospecha del mismo.
Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

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

Nuevas indicaciones:

Anticonceptivo oral. Tratamiento del Síndrome Disfórico Premenstrual. Tratamiento de acné vulgar moderado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Indicaciones: Anticonceptivo oral. Tratamiento del Síndrome Disfórico Premenstrual. Tratamiento de acné vulgar moderado.

3.3.8. FEMELLE CD

Expediente : 19989172
Radicado : 2015133063
Fecha : 07/10/2015
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 3mg de Drospirenona + 0.03mg de Etinilestradiol

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta.

Indicaciones: Anticonceptivo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia. Antecedentes de episodios tromboembolicos arteriales o venosos o de un accidente cerebrovascular, enfermedades cardiacas, antecedentes de migraña con sintomas neurologicos focales, diabetes mellitus con compromiso vascular. Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante, enfermedad hepatica severa, insuficiencia renal severa o aguda, presencia o antecedentes de tumores hepaticos (benignos o malignos), hemorragia vaginal sin diagnosticar. Neoplasias conocidas o sospechadas influidas por esteroides sexuales.

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

Nueva indicación:

Anticonceptivo oral, con efectos antimineralocorticosteroides y antiandrogénicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Indicaciones: Anticonceptivo oral, con efectos antimineralocorticosteroides y antiandrogénicos.

3.3.9. FEMELLE 20

Expediente : 19966573
 Radicado : 2015133068
 Fecha : 07/10/2015
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 3mg de Drospirenona + 0.02mg de Etinilestradiol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Anticonceptivo oral. Manejo de síndrome premenstrual disfórico.

Contraindicaciones: Trombosis (venosa o arterial) actual, antecedentes de las mismas situaciones que se asocien con riesgo de ésta. Diabetes mellitus con compromiso vascular. Enfermedad hepática severa. Neoplasias conocidas o sospechadas de los órganos genitales o de las mamas, si son influidas por los esteroides sexuales. Hemorragia vaginal sin diagnosticar. Embarazo conocido o sospecha del mismo. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

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

Nueva indicaciones:

Anticonceptivo oral. Tratamiento del Síndrome Disfórico Premenstrual. Tratamiento de acné vulgar moderado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Indicaciones: Anticonceptivo oral. Tratamiento del Síndrome Disfórico Premenstrual. Tratamiento de acné vulgar moderado.

3.3.10. UNESIA

Expediente : 20041089
Radicado : 2015136563
Fecha : 15/10/2015
Interesado : Genomma Lab Internacional S.A.B. de C.V

Composición: Cada 100 g de crema contienen 1 g de Bifonazol

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Antimicótico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al bifonazol, alcohol cetoestearílico o cualquier otro compuesto de éste fármaco. No debe ser usado en niños.

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

- Modificación de indicaciones.
- Ajuste en el texto de modo de uso.
- Inserto versión 002 del 30 de septiembre de 2015.

Nuevas indicaciones:

- Micosis cutáneas causadas por dermatofitos, levaduras, mohos y otros hongos, como *Malassezia furfur* y *Corynebacterium minutissimum*: tiña del pie, tiña de la mano, tiña corporal, tiña inguinal, pitiriasis versicolor, candidiasis superficial y eritrasma.

- Coadyuvante en el tratamiento de micosis leves a moderadas en las uñas de los pies y manos causadas por hongos y levaduras

Nueva dosis y modo de empleo:

Aplicar una vez al día, preferiblemente por la noche antes de acostarse. Se aplicará una capa fina sobre la región afectada de la piel y realizar un ligero masaje. Como medida de apoyo higiénico al tratamiento, se recomienda lavar y secar las zonas afectadas antes de la aplicación. Para lograr un resultado terapéutico duradero, se recomienda no suspender el tratamiento con Unesia®, continuando con la aplicación hasta completar los ciclos de tratamiento y continuar aplicando por una o dos semanas más.

Ciclos de tratamiento:

- Micosis del pie, pie de atleta (tiña de pie, tiña de los pliegues interdigitales del pie): 3 semanas
 - Micosis de uñas: 3 a 4 semanas.
1. Lavar las uñas del pie o de la mano afectadas con agua caliente y secar cuidadosamente.
 2. Con ayuda de una lima de uñas, limar la superficie de la uña hasta llegar al área afectada por el hongo.
 3. Aplicar la dosis de UNESIA® crema directamente en el área de la uña previamente limada cuidando de no presionar ni masajear.
 4. Para mejores resultados se recomienda colocar un apósito o vendaje cubriendo la uña tratada.
- Micosis del tronco, de las manos y de los pliegues cutáneos (tiña corporal, tiña de la mano, tiña inguinal): 2-3 semanas
 - Cándidas superficial de la piel: 2-4 semanas

Si los síntomas persisten después del tiempo de tratamiento recomendado, suspenda el uso del producto y consulte a su médico tratante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que la indicación de onicomycosis no se encuentra aprobada para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que no hay evidencia de la eficacia del producto en la indicación mencionada y en la información allegada no se encuentra soporte para esta indicación en monoterapia.

3.3.11. ADEMPAS® 0.5 mg

Expediente : 20061396
Radicado : 2015137160
Fecha : 16/10/2015

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 27 de 2015 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 0.5mg de Riociguat.

Forma farmacéutica:

Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) grupo 4 de la OMS.

Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) grupo 1 de la OMS.

Contraindicaciones: Adempas® está contraindicado durante el embarazo. La administración conjunta de adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

Precauciones y advertencias: inhibidores de la pde-5

Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la pde-5 (tales como sildenafil, tadalafil y vardenafil).

Aunque el riociguat y los inhibidores de la pde-5 son moduladores del gmpc intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. Cuando se elevan los niveles del gmpc al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica.

En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas® a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una evop concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con adempas.

Hemorragia de las vías respiratorias

En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.

El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales

como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

Acción vasodilatadora

Adempas® tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. Ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015. Es la misma versión porque es el texto oficial de la compañía, se incluyó la frase de revisión Colombia para diferenciarlo del ya aprobado.
- Información para prescribir 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015. Es la misma versión porque es el texto oficial de la compañía, se incluyó la frase de revisión Colombia para diferenciarlo del ya aprobado.

Indicaciones:

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoïdes.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015.** Es la misma versión porque es el texto oficial de la compañía, se incluyó la frase de revisión Colombia para diferenciarlo del ya aprobado.
- **Información para prescribir 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015.** Es la misma versión porque es el texto oficial de la compañía, se incluyó la frase de revisión Colombia para diferenciarlo del ya aprobado.

Indicaciones:

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS):
Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- **HPTEC inoperable,**
- **HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.**

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

3.3.12. ADEMPAS® 1.0 mg

Expediente : 20071181
Radicado : 2015137170
Fecha : 16/10/2015
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 1mg de Riociguat.

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) grupo 4 de la oms.tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) grupo 1 de la OMS.

Contraindicaciones: Adempas® está contraindicado durante el embarazo. La administración conjunta de adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada. **precauciones y advertencias:** inhibidores de la pde-5 debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la pde-5 (tales como sildenafil, tadalafil y vardenafil). aunque el riociguat y los inhibidores de la pde-5 son moduladores del GMPC intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. Cuando se elevan los niveles del GMPC al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica. En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática. Enfermedad venooclusiva pulmonar los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas® a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con adempas. hemorragia de las vías respiratorias en los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes. el riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual. acción vasodilatadora adempas® tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. Ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica). uso concomitante con otros medicamentos no se recomienda el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y GP-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. Ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. Ej., ritonavir), debido a un marcado aumento en la exposición al riociguat. el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del cyp1a1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la GP-P/BCRP, tales como el inmunosupresor ciclosporina a, puede

aumentar la exposición al riociguat. Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de riociguat. Grupos de pacientes no estudiados: Adempas no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm hg al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia hepática intensa (grado c de child-pugh)
- Pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min o sometidos a diálisis.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015. Es la misma versión porque es el texto oficial de la compañía, se incluyó la frase de revisión Colombia para diferenciarlo del ya aprobado.

Nuevas indicaciones:

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS):

Adempas® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- Modificación de indicaciones

- Inserto versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015. Es la misma versión porque es el texto oficial de la compañía, se incluyó la frase de revisión Colombia para diferenciarlo del ya aprobado.

Nuevas Indicaciones:

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS):
Adempas® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoïdes.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

3.3.13. ADEMPAS® 1.5 mg

Expediente : 20071182
Radicado : 2015137166
Fecha : 16/10/2015
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 1.5mg de Riociguat.

Forma farmacéutica:

Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) grupo 4 de la OMS.

Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) grupo 1 de la OMS.

Contraindicaciones: Adempas® está contraindicado durante el embarazo. La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015. Es la misma versión porque es el texto oficial de la compañía, se incluyó la frase de revisión Colombia para diferenciarlo del ya aprobado.
- Información para prescribir versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015. Es la misma versión porque es el texto oficial de la compañía, se incluyó la frase de revisión Colombia para diferenciarlo del ya aprobado.

Nuevas indicaciones:

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS): Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Además está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015.** Es la misma versión porque es el texto oficial de la compañía, se incluyó la frase de revisión Colombia para diferenciarlo del ya aprobado.
- **Información para prescribir versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015.** Es la misma versión porque es el texto oficial de la compañía, se incluyó la frase de revisión Colombia para diferenciarlo del ya aprobado.

Indicaciones:

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS):
Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- **HPTEC inoperable,**
- **HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.**

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

3.3.14. ADEMPAS® 2.5 mg

Expediente : 20071184
Radicado : 2015137163
Fecha : 16/10/2015
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 2.5mg de Riociguat.

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) grupo 4 de la OMS. Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) grupo 1 de la OMS.

Contraindicaciones: Adempas® está contraindicado durante el embarazo. La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

precauciones y advertencias: inhibidores de la pde-5 debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la pde-5 (tales como sildenafil, tadalafil y vardenafil). aunque el riociguat y los inhibidores de la pde-5 son moduladores del GMPC intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. Cuando se elevan los niveles del GMPC al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica. En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática. Enfermedad venooclusiva pulmonar los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de adempas® a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con adempas. Hemorragia de las vías respiratorias en los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes. el riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con Adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

Acción vasodilatadora adempas® tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar Adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. Ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

uso concomitante con otros medicamentos no se recomienda el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y GP-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. Ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. Ej., ritonavir), debido a un marcado aumento en la exposición al riociguat. el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del cyp1a1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la GP-P/BCRP, tales como el inmunosupresor ciclosporina A, puede aumentar la exposición al riociguat. Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de riociguat. Grupos de pacientes no estudiados adempas no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm hg al inicio del tratamiento.
- pacientes con insuficiencia hepática intensa

(grado c de child-pugh)· pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min o sometidos a diálisis.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015. Es la misma versión porque es el texto oficial de la compañía, se incluyó la frase de revisión Colombia para diferenciarlo del ya aprobado.
- Información para prescribir versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015. Es la misma versión porque es el texto oficial de la compañía, se incluyó la frase de revisión Colombia para diferenciarlo del ya aprobado.

Nuevas indicaciones:

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS):
Además está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):
Además está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- Modificación de indicaciones.

- Inserto versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015. Es la misma versión porque es el texto oficial de la compañía, se incluyó la frase de revisión Colombia para diferenciarlo del ya aprobado.
- Información para prescribir versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015. Es la misma versión porque es el texto oficial de la compañía, se incluyó la frase de revisión Colombia para diferenciarlo del ya aprobado.

Indicaciones:

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS):
Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):
Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

3.3.15. OLYSIO

Expediente : 20085307
Radicado : 2015112824
Fecha : 28/08/2015
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Simeprevir Sal Sodica Equivalente A Simeprevir Base

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Simeprevir está indicado para el tratamiento de hepatitis crónica c (chc) infección genotipo 1 o genotipo 4, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) con o sin co-infección por el virus 1 de la inmunodeficiencia humana (hiv 1) quienes son pacientes sin tratamiento previo o que han fracasado en terapia de interferón previa (pegilado o no pegilado) con o sin ribavirina.

Contraindicaciones: Las contraindicaciones a peginterferón alfa y ribavirina también aplican al tratamiento de combinación con simeprevir.

Precauciones: las concentraciones de rna de hcv se deberán monitorear a las semanas 4 y 12 y según esté indicado clínicamente. Se recomienda usar un ensayo cuantitativo sensible para rna de hcv para el monitoreo de las concentraciones de rna de hcv durante el tratamiento. Consultar en una información para prescribir de peginterferón alfa y ribavirina para los requerimientos de análisis de laboratorio iniciales, en el tratamiento y pos tratamiento incluyendo hematología, bioquímica (incluyendo enzimas hepáticas y bilirrubina), y requerimientos de prueba de embarazo.

La seguridad y eficacia de simeprevir no ha sido estudiada en pacientes que han fracasado con terapia previa con simeprevir u otros antivirales de acción directa contra HCV.

Los datos clínicos son insuficientes para soportar el uso de simeprevir en pacientes con genotipos hcv 2, 3, 5 o 6. La seguridad y eficacia de simeprevir solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para el tratamiento de la infección por hcv en pacientes co-infectados con hbv, no ha sido estudiada.

La seguridad y eficacia de simeprevir solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina no ha sido estudiada en pacientes con trasplante de órganos.

Un riesgo al recién nacido/lactante que no se puede excluir. se debe tomar una decisión si se suspende la lactancia o se suspende/abstiene de la terapia con simeprevir, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Advertencias:

Usar las medidas adecuadas para protección solar durante el tratamiento con Olysio®. Evitar la exposición excesiva al sol y el uso de dispositivos de bronceado durante el tratamiento con Olysio®. Simeprevir no se debe administrar como monoterapia. Simeprevir debe ser prescrita en combinación tanto con peginterferón alfa y ribavirina. La información para prescribir para peginterferón alfa y ribavirina debe por lo tanto ser consultada antes de iniciar la terapia con simeprevir.

Las advertencias y precauciones relacionadas a peginterferón alfa y ribavirina también aplican al tratamiento de combinación con simeprevir. Las pacientes en edad fértil y los pacientes masculinos con compañeras en edad fértil deben usar dos formas efectivas anticonceptivas durante el tratamiento con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y después de completar el tratamiento por una duración que esté especificada en la información para prescribir para ribavirina. La co- administración de simeprevir con sustancias que inducen o inhiben moderadamente o fuertemente al citocromo p450 3a (cyp3a) no está recomendada ya que esto puede dar lugar a una exposición significativamente más baja o mayor de simeprevir, respectivamente.

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

- Modificación de las indicaciones
- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión Julio 2015.
- Información para prescribir versión Julio 2015.

Nuevas indicaciones

Olysio está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos.

Nueva Dosificación

Olysio no se debe administrar en monoterapia. Olysio Se debe utilizar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC. Consulte también las fichas técnicas de los medicamentos que se utilizan en combinación con Olysio para sus específicas instrucciones de dosificación.

Dosis – Adultos (≥ 18 años)

La dosis recomendada de Olysio es una cápsula de 150 mg una vez al día, tomada con alimentos.

El/los medicamento(s) recomendado(s) para administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada con Olysio se detalla en la tabla 1 y 2.

Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento combinado con OLYSIO más sofosbuvir en pacientes con infección por VHC genotipos 1 o 4, con o sin experiencia terapéutica previa¹ que están mono infectados o cocon infección por VHC/VIH

Población de pacientes	Duración del tratamiento
Pacientes sin cirrosis	12 semanas de OLYSIO + sofosbuvir
Pacientes con cirrosis	24 semanas de OLYSIO + sofosbuvir
Se pueden considerar 12 semanas de OLYSIO + sofosbuvir en pacientes que tienen albúmina sérica ≥ 40 g/L previa al tratamiento	
¹ Los pacientes con experiencia terapéutica previa incluyen en pacientes recidivantes previos, respondedores parciales previos y respondedores muy previos luego de tratamiento previo con interferón (pegado o no pegado), con o sin ribavirina (ver Descripción de los riesgos adicionales).	

Tabla 2: Duración recomendada del tratamiento combinado con OLYSIO con peginterferón alfa más ribavirina en pacientes con infección por VHC genotipos 1 o 4, con o sin experiencia terapéutica previa¹ mono infectados o cocon infección por VHC/VIH.

Población de pacientes	Duración del tratamiento
Pacientes nunca antes tratados o recidivantes previos	
Con o sin cirrosis, que no están coinfectados con el VIH	12 semanas de OLYSIO + peginterferón alfa + ribavirina seguidas de un periodo adicional de 12 semanas de peginterferón alfa + ribavirina (Duración total del tratamiento, 24 semanas) ²
Sin cirrosis, que están coinfectados con VIH	
Con cirrosis, que están coinfectados con VIH	12 semanas de OLYSIO + peginterferón alfa + ribavirina seguidas de un periodo adicional de 36 semanas de peginterferón alfa + ribavirina (Duración total del tratamiento, 48 semanas) ²
Pacientes no respondedores previos (incluidos respondedores parciales y nulos)	
Con o sin cirrosis, con o sin coinfección por VIH	12 semanas de OLYSIO + peginterferón alfa + ribavirina seguidas de un periodo adicional de 36 semanas de peginterferón y ribavirina (Duración total del tratamiento, 48 semanas) ²

¹ La experiencia terapéutica previa incluye a pacientes recidivantes previos, respondedores parciales previos y respondedores nulos previos luego de tratamiento previo con interferón (pegilado o no pegilado), con o sin ribavirina (ver Propiedades de farmacodinámicas).

² Duración recomendada de tratamiento siempre y cuando el paciente no cumpla una regla de detención (véase la Tabla 3).

Tabla 3: Reglas de interrupción del tratamiento en los pacientes que reciben Olysio en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento

RNA de HCV

Semana 4 del tratamiento: ≥ 25 UI/MI

Semana 12 del tratamiento: : ≥ 25 IU/mL ¹

Semana 24 del tratamiento: ≥ 25 IU/mL ¹

¹ Se recomienda la re-evaluación de RNA de HCV en caso de RNA de HCV ≥ 25 IU/mL después del RNA de HCV no detectable para confirmar las concentraciones de RNA de HCV antes de suspender el tratamiento de HCV.

Ajuste de la dosis o interrupción del tratamiento de los medicamentos utilizados en combinación con Olysio para el tratamiento de la HCC

En caso de que se produzcan reacciones adversas, posiblemente relacionadas con los medicamentos utilizados en combinación con Olysio para el tratamiento de la HCC, que requieren el ajuste de la dosis o la interrupción del/los medicamento(s), consulte las indicaciones que aparecen en las respectivas fichas técnicas de estos medicamentos.

Si por cualquier motivo se retiran los otros medicamentos utilizados en combinación con Olysio para el tratamiento de la HCC, también se deberá interrumpir el tratamiento con Olysio. Olysio no debiera ser usado como monoterapia.

Contraindicaciones, advertencias y precauciones

Las contraindicaciones de los medicamentos coadministrados con Olysio para el tratamiento de HCC también aplican para el uso de Olysio en terapia combinada. Consultar la información para prescribir respectiva para una lista de esas contraindicaciones.

Precauciones: Las concentraciones de RNA de HCV se deberán monitorear a las semanas 4 y 12 y según esté indicado clínicamente. Se recomienda usar un ensayo cuantitativo sensible para RNA de HCV para el monitoreo de las concentraciones de RNA de HCV durante el tratamiento.

Consultar a la información para prescribir de peginterferón alfa y ribavirina para los requerimientos de análisis de laboratorio iniciales, en el pre-tratamiento y post-tratamiento incluyendo hematología, bioquímica (incluyendo enzimas hepáticas y bilirrubina), y requerimientos de prueba de embarazo.

La seguridad y eficacia de Simeprevir no ha sido estudiada en pacientes que han fracasado con terapia previa con Simeprevir u otros antivirales de acción directa contra HCV.

Los datos clínicos son insuficientes para soportar el uso de Simeprevir en pacientes con genotipos HCV 2, 3, 5 o 6. La seguridad y eficacia de Simeprevir solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para el tratamiento de la infección por HCV en pacientes co-infectados con HBV, no ha sido estudiada.

La seguridad y eficacia de Olysio para el tratamiento de la infección por HCV en pacientes co-infectados con HBV no ha sido estudiada.

La seguridad y eficacia de Olysio no ha sido estudiada en pacientes con trasplante de órganos.

Administración concomitante de Olysio con ciclosporina no se recomienda ya que esto conduce a significativamente mayor exposición de simeprevir.

Un riesgo al recién nacido / lactante que no se puede excluir. Se debe tomar una decisión si se suspende la lactancia o se suspende / abstiene de la terapia con Olysio, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Advertencias: Usar las medidas adecuadas para protección solar durante el tratamiento con Olysio®. Evitar la exposición excesiva al sol y el uso de dispositivos de bronceado durante el tratamiento con Olysio®.

Simeprevir NO se debe administrar como monoterapia. Olysio no se debe administrar en monoterapia y Olysio se deberá prescribir en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC.

Consulte las fichas técnicas de los medicamentos administrados de forma conjunta antes de comenzar un tratamiento con Olysio.

Las advertencias y precauciones relativas a estos medicamentos son igualmente válidas para su uso en el tratamiento combinado con Olysio.

Descompensación hepática y fracaso hepático

Se han notificado casos de descompensación hepática y fracaso hepático pos-comercialización, incluidos casos mortales, en los pacientes tratados con Olysio en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y en combinación con sofosbuvir. La mayoría de los casos fueron reportados en pacientes con cirrosis avanzada y / o descompensada que están en mayor riesgo de descompensación hepática o insuficiencia hepática. Debido a que estos eventos han sido reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no se puede estimar la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con Olysio y estos eventos.

En los estudios clínicos de Olysio, Se observaron aumentos modestos en los niveles de bilirrubina sin afectar la función hepática y en general no se asociaron con elevaciones de las transaminasas hepáticas. Por lo tanto, en los pacientes que tienen un alto riesgo de tener descompensación hepática o fracaso hepático, se deben vigilar los análisis de función hepática antes y según se indique desde un punto de vista clínico durante el tratamiento combinado con Olysio.

Uso de Olysio en pacientes infectados con VHC genotipo 1a

Olysio en combinación con peginterferon alfa and ribavirin

La eficacia de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina se reduce sustancialmente en los pacientes infectados con hepatitis C genotipo 1a que presentan polimorfismo basal Q80K en NS3 en comparación con los pacientes con hepatitis C genotipo 1a sin polimorfismo Q80K en NS3 (see Propiedades farmacodinámicas). Es altamente recomendable realizar el test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K en los pacientes con VHC genotipo 1a cuando se valore iniciar un tratamiento con Olysio en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

En ausencia de información Q80K, los pacientes pueden ser manejados mediante la utilización de las normas de tratamiento de suspensión. La razón SVR para la Semana 4 y los niveles HCV RNA son presentados en la sección Propiedades Farmacodinámicas.

Olysio en combinación con sofosbuvir

En pacientes con infección por VHC genotipo 1 con cirrosis, puede considerarse el examen de polimorfismo Q80K antes de iniciar el tratamiento con Olysio en combinación con sofosbuvir.

En pacientes con infección por VHC genotipo 1 sin cirrosis, la eficacia de Olysio en combinación con sofosbuvir a la duración recomendada del tratamiento de 12 semanas no se vio afectada por la presencia de polimorfismo NS3 Q80K.

Cuando Olysio es usado con ribavirina, las pacientes en edad fértil y los pacientes masculinos con compañeras en edad fértil deben usar dos formas efectivas anticonceptivas durante el tratamiento y después de completar el tratamiento por una duración que esta especificada en la información para prescribir para ribavirina

La co-administración de Olysio con sustancias que inducen o inhiben moderadamente o fuertemente al citocromo P450 3A (CYP3A) no está recomendada ya que esto puede dar lugar a una exposición significativamente mas baja o mayor de Olysio, respectivamente.

No se recomienda la administración de amiodarona con Olysio en combinación con sofosbuvir. Se han reportado casos de bradicardia sintomática y los casos que requieren la intervención de marcapasos cuando amiodarona es coadministrado con sofosbuvir en combinación con otro antiviral VHC de acción directa, incluyendo Olysio. La bradicardia generalmente ocurrió en cuestión de horas o días, pero los casos se han observado hasta 2 semanas después de iniciar el tratamiento contra el VHC. La bradicardia se resuelve generalmente después de la interrupción del tratamiento del VHC. Los pacientes que también toman bloqueadores beta, o aquellos con comorbilidades cardíacas subyacentes y / o enfermedad hepática avanzada pueden tener un riesgo mayor para la bradicardia sintomática con la administración conjunta de la amiodarona. El mecanismo para el efecto bradicardia es desconocida

Reacciones adversas: Olysio debe ser administrado con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC. Consultar a la información para prescribir de los otros productos respecto a sus reacciones adversas respectivas.

La Tabla 5 enlista las reacciones adversas de gravedad al menos moderada ($\geq$ Grado 2) reportadas en pacientes durante las 12 semanas de tratamiento con Olysio de 150 mg una vez al día o el placebo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en los 3 estudios de Fase 3 combinados (Estudios C208, C216 y HPC3007). Las reacciones adversas se enlistan por clase de órgano o sistema (SOC) y frecuencia. No se identificaron reacciones adversas adicionales en los otros estudios clínicos.

Tabla 5: Reacciones Adversas de Gravedad al Menos Moderada (Grados 2 a 4)¹ Reportadas en Pacientes Adultos con Infección por HCV Genotipo 1 (Estudios de Fase 3 Acumulados C208, C216 y HPC3007; Primeras 12 Semanas de Tratamiento; Análisis en Población con Intención de Tratar)

Clase de Órgano o Sistema, Término Agrupado	OLYSIO + Peginterferón alfa + Ribavirina N=781 n (%)	Placebo + Peginterferón alfa + Ribavirina N=397 n (%)
Trastornos Gastrointestinales		
Estreñimiento ²	2 (0.3%)	2 (0.5%)
Trastornos hepato biliares		
Bilirrubina elevada en sangre ³	42 (5.4%)	9 (2.3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ⁴	59 (7.6%)	15 (3.8%)
Prurito ⁵	24 (3.1%)	3 (0.8%)
Reacción de fotosensibilidad ⁶	6 (0.8%)	0 (0.0%)

¹ De acuerdo con la escala de graduación de toxicidad de la OMS.
² Término agrupado 'estreñimiento' incluyó el término preferente estreñimiento.
³ Término agrupado 'bilirrubina elevada en sangre' incluyó los términos preferentes bilirrubina conjugada elevada, bilirrubina elevada en sangre, bilirrubina no conjugada elevada en sangre e hiperbilirrubinemia.
⁴ El término agrupado 'erupción' incluyó los términos preferentes ampolla, erupción medicamentosa, eritema, eritema del párpado, erupción exfoliativa, eritema generalizado, mácula, eritema palmar, pápula, pitiriasis rosea, erupción polimorfa por la luz solar, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, eritema escrotal, exfoliación de la piel, irritación de la piel, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica, erupción umbilical y erupción vasculítica.
⁵ Término agrupado 'prurito' incluyó los términos preferentes prurito en el párpado, prurigo, prurito y prurito generalizado.
⁶ Término agrupado 'reacción de fotosensibilidad' incluyó los términos preferentes fotodermatitis, reacción de fotosensibilidad, dermatitis solar y quemadura solar.

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

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. VIBRAMICINA

Expediente : 19968640
Radicado : 2015127287
Fecha : 25/09/2015
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100mg de doxiciclina

Forma farmacéutica: Tabletas recubierta

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la doxiciclina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las tetraciclinas, en trastornos hepáticos o renales graves, durante el periodo de formación del tejido dentario (último trimestre de embarazo, periodo neonatal, primera infancia).

Administrar el medicamento con suficiente cantidad de agua a fin de evitar la formación de ulceración esofágica.

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

- Modificación de Contraindicaciones y Advertencias
- Aprobación de información para prescribir basada en CDS versión 7.0 de agosto 12 de 2015.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Tetraciclinas.

Nuevas Advertencias: En pacientes con trastornos hepáticos o renales graves, durante el periodo de formación del tejido dentario (último trimestre del embarazo, periodo neonatal, primera infancia). Administrar el medicamento con suficiente cantidad de agua a fin de evitar la formación de ulceración esofágica. Se puede presentar hipertensión intracraneal benigna.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- **Modificación de Contraindicaciones y Advertencias**

- Información para prescribir basada en CDS versión 7.0 de agosto 12 de 2015.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Tetraciclinas.

Precauciones y Advertencias: En pacientes con trastornos hepáticos o renales graves, durante el periodo de formación del tejido dentario (último trimestre del embarazo, periodo neonatal, primera infancia). Administrar el medicamento con suficiente cantidad de agua a fin de evitar la formación de ulceración esofágica. Se puede presentar hipertensión intracraneal benigna.

3.4.2. ATROVENT HFA ATROVENT SOLUCIÓN PARA INHALAR ATROVENT SOLUCIÓN PARA INHALAR

Expediente : 19930893 / 1980804 / 20047763
Radicado : 2015130932 / 2015130934 / 2015120936
Fecha : 02/10/2015
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Ipratropio Bromuro Monohidrato (equivalente a 0,020 mg de Ipratropio Bromuro Anhidro)
0,021 mg
Ipratropio Bromuro 25.0 mg/100ml
Ipratropio Bromuro 25.0 mg/100ml

Forma farmacéutica: Solución en Aerosol (Inhalatoria), Solución para inhalación oral.

Indicaciones: Broncodilatador.

Contraindicaciones: Hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico o estenosis pilórica. Adminístrese con precaución en pacientes con taquicardia.

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

- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto No. 20150728
- Información para prescribir No. 0260-01 del 28 de julio de 2015

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Atrovent HFA

Contraindicaciones

Atrovent® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina o a sus derivados (como el principio activo bromuro de ipratropio) o a cualquier otro componente del producto.

Advertencias y precauciones especiales

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de Atrovent®, como lo demuestran raros casos de erupción, urticaria, angioedema, edema orofaríngeo, broncoespasmo y anafilaxia.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Atrovent® provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Atrovent® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Complicaciones oculares

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho.

Ha habido informes aislados sobre complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista beta2-adrenérgico, tomó contacto con los ojos.

El dolor o malestar ocular, visión borrosa, visión de halos o imágenes coloreadas asociados con enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema corneal, pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. En caso de que aparezca cualquiera de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y consultar al especialista de inmediato.

Los pacientes deben recibir información sobre la administración correcta de Atrovent®.

Se debe evitar que el vapor entre en los ojos. Dado que la solución para inhalación presurizada se aplica mediante una boquilla y se controla manualmente, el riesgo de que el vapor entre en contacto con los ojos es limitado.

Efectos renales y urinarios

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con obstrucción preexistente del tracto de salida urinario (p. ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal.

Atrovent solución para inhalar

Contraindicaciones

Atrovent® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina o a sus derivados (como el principio activo bromuro de ipratropio) o a cualquier otro componente del producto.

Advertencias y precauciones especiales

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de Atrovent®, como lo demuestran raros casos de erupción, urticaria, angioedema, edema orofaríngeo, broncoespasmo y anafilaxia.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Atrovent® provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Atrovent® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Complicaciones oculares

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho.

Ha habido informes aislados sobre complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista beta2-adrenérgico, tomó contacto con los ojos.

El dolor o malestar ocular, visión borrosa, visión de halos o imágenes coloreadas asociados con enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema corneal, pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. En caso de que aparezca cualquiera de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y consultar al especialista de inmediato.

Los pacientes deben recibir información sobre la administración correcta de Atrovent®.

Se debe evitar que la solución o el vapor entren en contacto con los ojos. Se recomienda administrar la solución para nebulización mediante una boquilla. Si no se dispone de una boquilla y se usa una máscara para nebulizar, esta debe ajustarse en forma adecuada. Los pacientes que puedan tener predisposición a glaucoma deben ser advertidos específicamente para que protejan sus ojos.

Efectos renales y urinarios

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con obstrucción preexistente del tracto de salida urinario (p. ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal.

Efectos locales

Este producto contiene el conservante cloruro de benzalconio y el estabilizante edetato disódico dihidrato. La inhalación de estos componentes puede provocar broncoespasmo en pacientes sensibles con vías aéreas hiperreactivas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Inserto No. 20150728**
- **Información para prescribir No. 0260-01 del 28 de julio de 2015**

Atrovent HFA

Contraindicaciones:

Atrovent® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina o a sus derivados (como el principio activo bromuro de ipratropio) o a cualquier otro componente del producto.

Advertencias y precauciones especiales:

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de Atrovent®, como lo demuestran raros casos de erupción, urticaria, angioedema, edema orofaríngeo, broncoespasmo y anafilaxia.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Atrovent® provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Atrovent® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Complicaciones oculares

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho.

Ha habido informes aislados sobre complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista beta2-adrenérgico, tomó contacto con los ojos.

El dolor o malestar ocular, visión borrosa, visión de halos o imágenes coloreadas asociados con enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema corneal, pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. En caso de que aparezca cualquiera de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y consultar al especialista de inmediato.

Los pacientes deben recibir información sobre la administración correcta de Atrovent®.

Se debe evitar que el vapor entre en los ojos. Dado que la solución para inhalación presurizada se aplica mediante una boquilla y se controla manualmente, el riesgo de que el vapor entre en contacto con los ojos es limitado.

Efectos renales y urinarios

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con obstrucción preexistente del tracto de salida urinario (p. ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal.

Atrovent solución para inhalar

Contraindicaciones:

Atrovent® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina o a sus derivados (como el principio activo bromuro de ipratropio) o a cualquier otro componente del producto.

Advertencias y precauciones especiales:

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de Atrovent®, como lo demuestran raros casos de erupción, urticaria, angioedema, edema orofaríngeo, broncoespasmo y anafilaxia.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Atrovent® provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Atrovent® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Complicaciones oculares

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho.

Ha habido informes aislados sobre complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista beta2-adrenérgico, tomó contacto con los ojos.

El dolor o malestar ocular, visión borrosa, visión de halos o imágenes coloreadas asociados con enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema corneal, pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. En caso de que aparezca cualquiera de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y consultar al especialista de inmediato.

Los pacientes deben recibir información sobre la administración correcta de Atrovent®.

Se debe evitar que la solución o el vapor entren en contacto con los ojos. Se recomienda administrar la solución para nebulización mediante una boquilla. Si no se dispone de una boquilla y se usa una máscara para nebulizar, esta debe ajustarse en forma adecuada. Los pacientes que puedan tener predisposición a glaucoma deben ser advertidos específicamente para que protejan sus ojos.

Efectos renales y urinarios

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con obstrucción preexistente del tracto de salida urinario (p. ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal.

Efectos locales

Este producto contiene el conservante cloruro de benzalconio y el estabilizante edetato disódico dihidrato. La inhalación de estos componentes puede provocar broncoespasmo en pacientes sensibles con vías aéreas hiperreactivas.

3.4.3. GAMUNEX-C 10%

Expediente : 19945588
Radicado : 2015129661
Fecha : 07/10/2015
Interesado : Biotefar S.A.S.

Composición: Inmunoglobulina Humana Normal al 10%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de remplazo en estados de inmunodeficiencia.

Contraindicaciones: Esta contraindicado en individuos que hayan tenido una respuesta anafiláctica o severa sistémica a la inmunoglobulina humana. Individuos con deficiencias selectivas de IGA con anticuerpos contra IGA no se les debe administrar el producto.

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

- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión 09/2013
- Información Para Prescribir versión 09/2013

Nuevas Contraindicaciones:

El uso de Gamunex-C está contraindicado en pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

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

Nuevas Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre Gamunex-C a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Embarazo y lactancia:

No se cuenta con información suficiente sobre el uso de Gamunex-C en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV

administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

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

Precauciones Especiales:

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

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis,
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
- Edad avanzada,
- Disminución en el gasto cardíaco,
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
- Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
- Obesidad
- Diabetes mellitus,
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular,
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.
- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal

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

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

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

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

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

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

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV (incluido Gamunex-C). Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento en vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

- Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).
- Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

- La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.
Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas:
En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de Gamunex-C en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión 09/2013
- Información Para Prescribir versión 09/2013

Contraindicaciones:

El uso de Gamunex-C está contraindicado en pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre Gamunex-C a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Embarazo y lactancia:

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

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

Precauciones Especiales:

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

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis,
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
- Edad avanzada,
- Disminución en el gasto cardíaco,
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
- Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
- Obesidad
- Diabetes mellitus,
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular,
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.
- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal

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

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia
- Paraproteinemia.
- Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV (incluida Gamunex-C).

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

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³,

predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

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

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV (incluido Gamunex-C). Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

- Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).
- Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

- La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.
Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas:
En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de Gamunex-C en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

3.4.4. CELSENTRI 150mg
CELSENTRI 300mg

Expediente : 19989116 / 19989118
Radicado : 2014149107
Fecha : 14/11/2014
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 150mg de Maraviroc.
Cada tableta recubierta contiene 300mg de Maraviroc.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Indicado en combinación con otros antiretrovirales para pacientes adultos con infección por HIV-1 CCR5- trópico, con evidencia de replicación viral y con antecedente de tratamiento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad identificada al principio activo o a alguno de los excipientes. Menores de 18 años y mayores de 65 años, embarazo, lactancia y daño hepático. Precauciones: uso solo por especialista, deben genotipificarse los pacientes que lo reciben, usar únicamente asociado a otros antiretrovirales. Pacientes con hipotensión postural

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

- Reacciones adversas
- Inserto versión GDS 16 / IPI05 de fecha 07 de Julio de 2014.
- Información para prescribir versión GDS 16 / IPI05 de fecha 07 de Julio de 2014.

Reacciones adversas

Información de estudios clínicos

Celsentri ha sido estudiado en 1374 pacientes infectados con VIH-1 que recibieron al menos una dosis de Celsentri durante tres estudios clínicos Fase 3. Esto incluye 426 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 360 pacientes que no habían recibido tratamiento anteriormente, quienes recibieron 300 mg dos veces al día y 414 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 174 pacientes que no habían recibido tratamiento previamente quienes recibieron 300 mg una vez al día. El perfil de seguridad de Celsentri se basa en 786 pacientes infectados con VIH-1 quienes recibieron 300 mg de

Celsentri dos veces al día. La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se basa en información combinada de dos estudios fase 3 en pacientes adultos a los que ya se había administrado tratamiento (Motivate 1 y Motivate 2) y un estudio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente (MERIT) en pacientes infectados con VIH-1, con tropismo CCR5.

El índice de discontinuación permanente debida a cualquier reacción adversa fue similar en pacientes que habían recibido el tratamiento previamente, recibiendo Celsentri dos veces al día + OBT (3.5%) y aquellos que recibieron OBT exclusivamente (3.3%) e inferior en pacientes que no habían recibido el tratamiento de previamente, recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día en comparación con aquellos que recibieron efavirenz.

Las reacciones adversas se encuentran enlistadas por clase de sistema orgánico (SOC - por sus siglas en inglés) y frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y muy raro ($< 1/10,000$). Las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio presentadas a continuación no están ajustados de acuerdo a la exposición.

Pacientes que ya habían recibido tratamiento

La **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** resumen toda la información del tratamiento doble ciego (dos veces al día=551, placebo=160 pacientes años de exposición) combinada a partir de los estudios Fase 3 Motivate 1 y 2.

Tabla 4 Reacciones adversas de todas las intensidades que ocurrieron entre pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo 300 mg de Celsentri dos veces al día + OBT con una incidencia de $\geq 1\%$ y en una proporción mayor que los pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios Motivate 1 & Motivate 2 juntos)

Anormalidades de laboratorio en pacientes que ya habían recibido tratamiento

Tabla 5 Anormalidades clínicamente significativas Grado 3 o 4 en pruebas de laboratorio (criterio ACTG) reportadas en pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo Celsentri, 300 mg dos veces al día + OBT con una incidencia de $\geq 1\%$ y en una proporción mayor que pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios Motivate 1 & Motivate 2 juntos)

Parámetro de Laboratorio	Intervalo de la anormalidad	Grado	CELSENTRI dos veces al día + OBT N=421 ¹ (%)	OBT solo N=207 (%)
Lipasa	>2xULN – 5xULN	3	10/171 (5.8)	9/93 (9.7)
	>5xULN	4	3/173 (1.7)	0/93 (0)
Recuento absoluto de neutrófilos	0.5-0.75 x10 ³ /mm ³	3	13/420 (3.1)	6/207 (2.9)
	<0.5 x10 ³ /mm ³	4	5/420 (1.2)	0/207 (0)
Bilirrubina	>2.5xULN – 5xULN	3	24/421 (5.7)	10/207 (4.8)
	>5xULN	4	4/421 (1.0)	3/207 (1.4)
AST	>5xULN – 10xULN	3	19/421 (4.5)	7/207 (3.4)
	>10xULN	4	6/421 (1.4)	1/207 (0.5)

¹Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

ULN=límite superior de la normalidad (*por sus siglas en inglés*)

Los estudios Motivate 1 y Motivate 2 se abrieron después de la visita de la semana 48 del último paciente enrolado, así los pacientes elegibles pudieron cambiar a la extensión en fase abierta con MVC BID hasta la semana 96. Se completó una fase observacional subsecuente hasta los 5 años para evaluar la incidencia de Objetivos de Seguridad a Largo Plazo/Objetivos Selectos (LTS/SE por sus siglas en Inglés) incluyendo muerte, eventos definitorios de SIDA, insuficiencia hepática, IM/isquemia cardiaca, malignidades, rabdomiolisis y otros eventos infecciosos graves bajo tratamiento con MVC. La incidencia de esos objetivos selectos fue consistente con los datos de la semana 96.

Pacientes – que no habían recibido tratamiento previamente

La Tabla 6 y la Tabla 7 resumen reacciones adversas y anormalidades en las pruebas de laboratorio del estudio MERIT Fase III en pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

Tabla 6 Reacciones adversas de intensidad moderada o mayor ocurriendo en pacientes que no había recibido tratamiento previo recibiendo 300 mg de Celsentri dos veces al día con una incidencia de ≥1% (MERIT)

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Común
Trastornos del metabolismo y de la alimentación	Anorexia	Común
Trastornos psiquiátricos	Depresión, sueños anormales, insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náusea, diarrea, vómito	Común
Trastornos hepatobiliares	ALT incrementada, AST incrementada	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de cuello	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga, astenia	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente

Tabla 7 Anormalidades en las pruebas de laboratorio clínicamente significativas Grado 3 o 4 (criterio ACTG) reportadas en pacientes que no habían recibido tratamiento, recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de $\geq 1\%$ (MERIT)

Parámetro de laboratorio	de Intervalo de anormalidad	de Grado	CELSENTRI 300 mg dos veces al día N=360 ¹ (%)	Efavirenz 600 mg una vez al día N=361 ¹ (%)
ALT	>5.0xULN - 10.0xULN	3	11/353 (3.1)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	3/353 (0.8)	2/350 (0.6)
AST	>5.0xULN - 10.0xULN	3	8/353 (2.3)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	6/353 (1.7)	2/350 (0.6)
Creatina cinasa	>10.0xULN - 20.0xULN	3	10/353 (2.8)	11/350 (3.1)
	>10.0xULN - 20.0xULN	4	4/353 (1.1)	6/350 (1.7)
Amilasa sérica	>2.0xULN - 5.0xULN	3	14/352 (4.0)	20/350 (5.7)
	>5.0xULN	4	1/352 (0.3)	1/350 (0.3)
Hemoglobina	6.5 - 6.9 g/dL	3	2/352 (0.6)	2/350 (0.6)
	<6.5 g/dL	4	8/352 (2.3)	6/350 (1.7)
Recuento absoluto de neutrófilos	500 - 749 /mm ³	3	15/352 (4.3)	14/349 (4.0)
	<500/mm ³	4	5/352 (1.4)	3/349 (0.9)

Otras reacciones adversas clínicamente significativas, de intensidad moderada o superior ocurrieron en menos de 1% de los pacientes adultos recibiendo Celsentri en estudios Fase 2b/3 incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson.

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave, pueden surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales al momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (CART).

Durante la fase de extensión abierta del estudio, cuando se abrió después de la última visita del último paciente en la semana 96, los sujetos pudieron ser elegibles para continuar el tratamiento con el mismo medicamento que habían recibido durante el estudio al que habían sido randomizados. Los resultados de Seguridad a la semana 240 fueron consistentes con aquellos observados a la semana 96.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de reacciones adversas para los productos de la referencia, quedando así:

Reacciones adversas

Información de estudios clínicos

Celsentri ha sido estudiado en 1374 pacientes infectados con VIH-1 que recibieron al menos una dosis de Celsentri durante tres estudios clínicos Fase 3. Esto incluye 426 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 360 pacientes que no habían recibido tratamiento anteriormente, quienes recibieron 300 mg dos veces al día y 414 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 174 pacientes que no habían recibido tratamiento previamente quienes recibieron 300 mg una vez al día. El perfil de seguridad de Celsentri se basa en 786 pacientes infectados con VIH-1 quienes recibieron 300 mg de Celsentri dos veces al día. La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se basa en información combinada de dos estudios fase 3 en pacientes adultos a los que ya se había administrado tratamiento (Motivate 1 y Motivate 2) y un estudio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente (MERIT) en pacientes infectados con VIH-1, con tropismo CCR5.

El índice de discontinuación permanente debida a cualquier reacción adversa fue similar en pacientes que habían recibido el tratamiento previamente, recibiendo Celsentri dos veces al día + OBT (3.5%) y aquellos que recibieron OBT exclusivamente (3.3%) e inferior en pacientes que no habían recibido el tratamiento de previamente, recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día en comparación con aquellos que recibieron efavirenz.

Las reacciones adversas se encuentran enlistadas por clase de sistema orgánico (SOC - por sus siglas en inglés) y frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y muy raro ($< 1/10,000$). Las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio presentadas a continuación no están ajustados de acuerdo a la exposición.

Pacientes que ya habían recibido tratamiento

La ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. y ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. resumen toda la información del tratamiento doble ciego (dos veces al día=551, placebo=160 pacientes años de exposición) combinada a partir de los estudios Fase 3 Motivate 1 y 2.

Tabla 4 Reacciones adversas de todas las intensidades que ocurrieron entre pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo 300 mg de Celsentri dos veces al día + OBT con una incidencia de $\geq 1\%$ y en una proporción mayor que los pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios Motivate 1 & Motivate 2 juntos)

Anormalidades de laboratorio en pacientes que ya habían recibido tratamiento

Tabla 5 Anormalidades clínicamente significativas Grado 3 o 4 en pruebas de laboratorio (criterio ACTG) reportadas en pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo Celsentri, 300 mg dos veces al día + OBT con una incidencia de $\geq 1\%$ y en una proporción mayor que pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios Motivate 1 & Motivate 2 juntos)

Parámetro de Laboratorio	Intervalo de la anormalidad	Grado	CELSENTRI dos veces al día + OBT N=421 ¹ (%)	OBT solo N=207 (%)
Lipasa	>2xULN 5xULN	3	10/171 (5.8)	9/93 (9.7)
	>5xULN	4	3/173 (1.7)	0/93 (0)
Recuento absoluto de neutrófilos	0.5-0.75 $\times 10^3/\text{mm}^3$	3	13/420 (3.1)	6/207 (2.9)
	<0.5 $\times 10^3/\text{mm}^3$	4	5/420 (1.2)	0/207 (0)
Bilirrubina	>2.5xULN 5xULN	3	24/421 (5.7)	10/207 (4.8)
	>5xULN	4	4/421 (1.0)	3/207 (1.4)
AST	>5xULN 10xULN	3	19/421 (4.5)	7/207 (3.4)
	>10xULN	4	6/421 (1.4)	1/207 (0.5)

¹Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

ULN=límite superior de la normalidad (*por sus siglas en inglés*)

Los estudios Motivate 1 y Motivate 2 se abrieron después de la visita de la semana 48 del último paciente enrolado, así los pacientes elegibles pudieron cambiar a la extensión en fase abierta con MVC BID hasta la semana 96. Se completó una fase observacional subsecuente hasta los 5 años para evaluar la incidencia de Objetivos de Seguridad a Largo Plazo/Objetivos Selectos (LTS/SE por sus siglas en Inglés) incluyendo muerte, eventos definitorios de SIDA, insuficiencia hepática, IM/isquemia cardiaca, malignidades, rabdomiolisis y otros eventos infecciosos graves bajo tratamiento con MVC. La incidencia de esos objetivos selectos fue consistente con los datos de la semana 96.

Pacientes – que no habían recibido tratamiento previamente

La Tabla 6 y la Tabla 7 resumen reacciones adversas y anormalidades en las pruebas de laboratorio del estudio MERIT Fase III en pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

Tabla 6 Reacciones adversas de intensidad moderada o mayor ocurriendo en pacientes que no había recibido tratamiento previo recibiendo 300 mg de Celsentri dos veces al día con una incidencia de $\geq 1\%$ (MERIT)

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Común
Trastornos del metabolismo y de la alimentación	Anorexia	Común
Trastornos psiquiátricos	Depresión, sueños anormales, insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náusea, diarrea, vómito	Común
Trastornos hepatobiliares	ALT incrementada, AST incrementada	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de cuello	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga, astenia	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente

Tabla 7 Anormalidades en las pruebas de laboratorio clínicamente significativas Grado 3 o 4 (criterio ACTG) reportadas en pacientes que no habían recibido tratamiento, recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de $\geq 1\%$ (MERIT)

Parámetro de laboratorio	Intervalo de anormalidad	Grado	CESENTRI 300 mg dos veces al día N=360 ¹ (%)	Efavirenz 600 mg una vez al día N=361 ¹ (%)
ALT	>5.0xULN - 10.0xULN	3	11/353 (3.1)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	3/353 (0.8)	2/350 (0.6)
AST	>5.0xULN - 10.0xULN	3	8/353 (2.3)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	6/353 (1.7)	2/350 (0.6)
Creatina cinasa	>10.0xULN - 20.0xULN	3	10/353 (2.8)	11/350 (3.1)
	>10.0xULN -	4	4/353 (1.1)	6/350 (1.7)
Amilasa sérica	>2.0xULN - 5.0xULN	3	14/352 (4.0)	20/350 (5.7)
	>5.0xULN	4	1/352 (0.3)	1/350 (0.3)
Hemoglobina	6.5 - 6.9 g/dL	3	2/352 (0.6)	2/350 (0.6)
	<6.5 g/dL	4	8/352 (2.3)	6/350 (1.7)
Recuento absoluto de neutrófilos	500 - 749 /mm ³	3	15/352 (4.3)	14/349 (4.0)
	<500/mm ³	4	5/352 (1.4)	3/349 (0.9)

Otras reacciones adversas clínicamente significativas, de intensidad moderada o superior ocurrieron en menos de 1% de los pacientes adultos recibiendo Celsentri en estudios Fase 2b/3 incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson.

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave, pueden surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales al momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (CART).

Durante la fase de extensión abierta del estudio, cuando se abrió después de la última visita del último paciente en la semana 96, los sujetos pudieron ser elegibles para continuar el tratamiento con el mismo medicamento que habían recibido durante el estudio al que habían sido randomizados. Los resultados de Seguridad a la semana 240 fueron consistentes con aquellos observados a la semana 96.

En cuanto al inserto y la Información para prescribir, la Sala considera que el interesado debe ajusta las indicaciones a las aprobadas en el Registro Sanitario.

3.4.5. WINADEINE

Expediente : 27363
Radicado : 2015131074
Fecha : 02/10/2015
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada Tableta contiene 325mg de Acetaminofen y 8mg de fosfato de codeína.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: En trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias musculoesqueléticas, mialgias y neuralgias, ejerce acción antipirética.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, adminístrese con precaución en insuficiencia renal o hepática. No administrar en menores de siete años, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, severa depresión del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma, EPOC.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información Para Prescribir Acetaminofén GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 + Codeína GLUV2 –LRC-26-Sep-2013. Revisión septiembre de 2015

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultra-rápidos de CYP2D6, pacientes con trauma cráneo encefálico con aumento de la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años.

Contraindicaciones relativas a acetaminofén:

No se debe utilizar en pacientes con:

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis).
- Con síndrome de Gilbert.
- Deterioro de la función renal.

Contraindicaciones relativas a Codeína:

- El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.
- La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía / adenoidectomía para el manejo del Síndrome de apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

Precauciones y advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, severa depresión del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, EPOC.

En metabolizadores ultra-rápidos hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas. La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y Etiópe. Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria. La codeína no está recomendada para el uso en niños en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

Advertencias y Precauciones relativas a acetaminofén:

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo.

Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ácido acetilsalicílico y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINES.

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

Precauciones y Advertencias relativas a codeína:

- Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.
- La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información Para Prescribir Acetaminofén GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 + Codeína GLUV2 –LRC-26-Sep-2013. Revisión septiembre de 2015**

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultra-rápidos de

CYP2D6, pacientes con trauma cráneo encefálico con aumento de la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años.

Contraindicaciones relativas a acetaminofén:

No se debe utilizar en pacientes con:

- **Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.**
- **Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.**
- **Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis).**
- **Con síndrome de Gilbert.**
- **Deterioro de la función renal.**

Contraindicaciones relativas a Codeína:

- **El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.**
- **La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía / adenoidectomía para el manejo del Síndrome de apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.**

Precauciones y advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, severa depresión del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, EPOC.

En metabolizadores ultra-rápidos hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas. La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y Etíope. Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria. La codeína

no está recomendada para el uso en niños en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

Advertencias y Precauciones relativas a acetaminofén:

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo.

Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ácido acetilsalicílico y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINEs.

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

Precauciones y Advertencias relativas a codeína:

- Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.
- La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma

**3.4.6. VIAGRA® 50 mg TABLETA RECUBIERTA
VIAGRA® 100 mg TABLETA RECUBIERTA
VIAGRA® TABLETAS ORODISPERSABLES**

Expediente : 225487 / 227589 / 20070103
Radicado : 2015134418 / 2015134426 / 2015134428
Fecha : 09/10/2015
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 50 mg de sildenafil

Cada tableta contiene 100 mg de sildenafil

Cada tableta orodispersable contiene 50 mg de sildenafil

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Tableta orodispersable

Indicaciones: Indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil. Su uso requiere evaluación, diagnóstico, prescripción y supervisión médica. Esta leyenda debe aparecer en etiquetas y empaques del producto.

Contraindicaciones: Esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes, pacientes con predisposición a retinopatía pigmentosa. No administrar concomitantemente con nitratos. Administrar con cautela a pacientes con trastornos de coagulación, úlceras pépticas activas o enfermedad ocular hereditaria.

Precauciones: viagra no está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial. Viagra no está indicado para uso en niños menores de 18 años.

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

- Modificación de contraindicaciones y advertencias.
- Información para prescribir basada en CDS versión 13.0 de Agosto 31 de 2015

Nuevas contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes. No administrar concomitantemente con nitratos, ni con estimuladores de la guanilato ciclasa.

Nuevas Advertencias:

Pacientes con predisposición a retinopatía pigmentosa. Administrar con cautela a pacientes con desordenes de coagulación, úlceras pépticas activas o enfermedad ocular hereditaria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias conceptuadas mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.11.3

**3.4.7. MICARDIS AMLO 80mg/5mg
MICARDIS AMLO 80mg/10mg**

Expediente : 20017107 / 20017104
Radicado : 2015135076 / 2015135081
Fecha : 13/10/2015
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 80mg de Telmisartan + 5mg de Amlodipino besilato

Cada tableta contiene 80mg de Telmisartan + 10mg de Amlodipino besilato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial (primaria).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes. Hipersensibilidad a los derivados de la dihidropiridina. Embarazo. Lactancia. Obstrucción biliar. Patología hepática severa. Shock cardiogénico. El uso concomitante de micardis® amlo con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m²). Menores de 18 años. Hipertensión renovascular. Hiperaldosteronismo primario. Está contraindicado el uso del producto en caso de condiciones hereditarias raras posiblemente incompatibles con un excipiente del producto.

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

- Modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones.
- Inserto No. 20150729
- Información para prescribir No. 0275-05 del 29 de Julio de 2015

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Hipersensibilidad a los derivados de la dihidropiridina
- Embarazo
- Lactancia
- Obstrucción biliar
- Insuficiencia hepática grave
- Shock cardiogénico
- El uso concomitante de MICARDIS® AMLO con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (Índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m²)
- Menores de 18 años
- Hipertensión renovascular
- Hiperaldosteronismo primario

El producto está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del producto.

Advertencias y precauciones especiales:

Embarazo

Los antagonistas del receptor de la angiotensina II no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina II se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática

El telmisartán se elimina en su mayor parte en la bilis. Es previsible que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática tengan una depuración reducida. Además, como ocurre con todos los antagonistas del calcio, la vida media de la amlodipina se prolonga en el paciente con una patología hepática, y no se han establecido las dosis recomendadas. Por lo tanto, Micardis® AMLO se debe administrar con precaución en esta población.

Hipertensión renovascular

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y transplante de riñón

Se recomienda el monitoreo periódico del potasio y de los niveles séricos de la creatinina cuando se administra Micardis® Amlo en pacientes con insuficiencia renal. No se han hecho estudios clínicos con Micardis® Amlo en pacientes con transplante reciente de riñón.

La amlodipina y el telmisartán no son dializables.

Hipovolemia intravascular

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con Micardis® Amlo.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. Micardis® Amlo se puede administrar con otros agentes antihipertensivos, pero el bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o aliskiren el inhibidor de renina directo a un antagonista del receptor de angiotensina II) se debe limitar a cada caso, con monitoreo de la función renal.

Otros trastornos con estimulación del sistema renina - angiotensina -aldosterona

En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina -aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazotemia, oliguria, o insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario

El paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina -angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de telmisartán.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva
En estos casos, y de la misma manera en que actúan otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que presenta estos trastornos.

Angina de pecho inestable, infarto agudo al miocardio
No existen datos que respalden la administración de Micardis® AMLO en los casos de angina de pecho inestable y en el transcurso de un infarto de miocardio o dentro del mes de haber tenido infarto de miocardio.

Insuficiencia cardíaca
En un estudio de amlodipina, a largo plazo, comparativo con placebo (PRAISE-2), en pacientes con insuficiencia cardíaca no isquémica NYHA III y IV, la amlodipina se relacionó con un número mayor de informes de edema pulmonar a pesar de no haber una diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

Hiperkalemia
Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de alteración de la función renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda controlar el nivel sérico de potasio en los pacientes de riesgo.

Tomando en cuenta la experiencia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, con la administración concomitante de diuréticos que ahorran potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros fármacos que pueden aumentar el nivel de potasio en suero (heparina, etc.), puede presentarse un aumento del nivel sérico de potasio. Por esta razón, la co-administración de estos fármacos con telmisartán debe hacerse con prudencia.

Sorbitol
La máxima dosis diaria recomendada de Micardis® Amlo contiene 337,28 mg de sorbitol. El paciente que tiene la enfermedad hereditaria rara que consiste en intolerancia a la fructosa no debe tomar este medicamento.

Diabetes mellitus
En el paciente diabético con enfermedad coronaria (EC) es decir : alto riesgo cardiovascular, el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular súbita puede aumentar con el tratamiento con agentes hipotensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En el paciente con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y sin diagnóstico. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de

diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la EC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con Micardis® AMLO.

Otros

Micardis® AMLO fue eficaz en el tratamiento de pacientes de raza negra (por lo general, una población con baja concentración de renina).

Como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, quedando así:

- **Modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones.**
- **Inserto No. 20150729**
- **Información para prescribir No. 0275-05 del 29 de Julio de 2015**

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes**
- **Hipersensibilidad a los derivados de la dihidropiridina**
- **Embarazo**
- **Lactancia**
- **Obstrucción biliar**
- **Insuficiencia hepática grave**
- **Shock cardiogénico**
- **El uso concomitante de MICARDIS® AMLO con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (Índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m2)**
- **Menores de 18 años**
- **Hipertension renovascular**
- **Hiperaldosteronismo primario**

El producto está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del producto.

Advertencias y precauciones especiales:

Embarazo

Los antagonistas del receptor de la angiotensina II no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina II se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática

El telmisartán se elimina en su mayor parte en la bilis. Es previsible que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática tengan una depuración reducida. Además, como ocurre con todos los antagonistas del calcio, la vida media de la amlodipina se prolonga en el paciente con una patología hepática, y no se han establecido las dosis recomendadas. Por lo tanto, Micardis® AMLO se debe administrar con precaución en esta población.

Hipertensión renovascular

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y transplante de riñón

Se recomienda el monitoreo periódico del potasio y de los niveles séricos de la creatinina cuando se administra Micardis® Amlo en pacientes con insuficiencia renal. No se han hecho estudios clínicos con Micardis® Amlo en pacientes con trasplante reciente de riñón.

La amlodipina y el telmisartán no son dializables.

Hipovolemia intravascular

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con Micardis® Amlo.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan

este sistema. Micardis® Amlo se puede administrar con otros agentes antihipertensivos, pero el bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o aliskiren el inhibidor de renina directo a un antagonista del receptor de angiotensina II) se debe limitar a cada caso, con monitoreo de la función renal.

Otros trastornos con estimulación del sistema renina - angiotensina -aldosterona En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina -aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazotemia, oliguria, o insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario

El paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de telmisartán.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

En estos casos, y de la misma manera en que actúan otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que presenta estos trastornos.

Angina de pecho inestable, infarto agudo al miocardio

No existen datos que respalden la administración de Micardis® AMLO en los casos de angina de pecho inestable y en el transcurso de un infarto de miocardio o dentro del mes de haber tenido infarto de miocardio.

Insuficiencia cardíaca

En un estudio de amlodipina, a largo plazo, comparativo con placebo (PRAISE-2), en pacientes con insuficiencia cardíaca no isquémica NYHA III y IV, la amlodipina se relacionó con un número mayor de informes de edema pulmonar a pesar de no haber una diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

Hiperkalemia

Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de alteración de la función renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda controlar el nivel sérico de potasio en los pacientes de riesgo.

Tomando en cuenta la experiencia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, con la administración concomitante de diuréticos que ahorran potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros fármacos que pueden aumentar el nivel de potasio en suero (heparina, etc.), puede presentarse un aumento del nivel sérico de potasio. Por esta razón, la co-administración de estos fármacos con telmisartán debe hacerse con prudencia.

Sorbitol

La máxima dosis diaria recomendada de Micardis® Amlol contiene 337,28 mg de sorbitol. El paciente que tiene la enfermedad hereditaria rara que consiste en intolerancia a la fructosa no debe tomar este medicamento.

Diabetes mellitus

En el paciente diabético con enfermedad coronaria (EC) es decir: alto riesgo cardiovascular, el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular súbita puede aumentar con el tratamiento con agentes hipotensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En el paciente con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y sin diagnóstico. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la EC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con Micardis® AMLO.

Otros

Micardis® AMLO fue eficaz en el tratamiento de pacientes de raza negra (por lo general, una población con baja concentración de renina).

Como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular

3.4.8. PROQUAD®

Expediente : 20068498
 Radicado : 2015135170
 Fecha : 13/10/2015
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición:

Cada dosis de 0.5 mL de ProQuad® contiene: Virus vivo atenuado de Sarampión derivado de la cepa Edmonston B: 3.00 log DICT50; Virus vivo atenuado de paperas de la cepa

Jeryl Lynn®: 4.30 log DICT50; Virus vivo atenuado de rubeola de la cepa Wistar RA 27/3: 3.00 log DICT50; Virus vivo atenuado de Varicela de la cepa Oka/Merck: 3.99 log PFU.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a Suspensión Inyectable

Indicaciones: Proquad® está indicado para la vacunación contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en individuos de 12 meses a 12 años de edad.

Contraindicaciones:

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otros neoplasmas malignos que afecten la médula ósea o sistema linfático.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis); sin embargo, proquad® no está contraindicado para uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos o corticosteroides en bajas dosis, como se utilizan comúnmente para la profilaxis del asma o en pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en un sarpullido asociado con la vacuna más extensa o enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

Estados de inmunosuficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el sida u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias inmunocelulares; y estados hipogamaglobulinémicos o disgamaglobulinémicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis, y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación a la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Si se emprende la vacunación de mujeres pospuberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

Precauciones:

Generales

Suministros de tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina en inyección (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso que ocurra una reacción anafiláctica o anafilactoide.

Se deben adoptar las debidas precauciones en la administración de proquad® a personas con historia personal o familiar de convulsiones, historia de lesión cerebral o cualquier otra condición en la cual se debe evitar el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que pueda ocurrir después de la vacunación.

La seguridad y eficacia de proquad® no se ha establecido en individuos que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

La duración de la protección frente a la infección de sarampión, parotiditis, rubéola, y varicela después de la vacunación con proquad® se desconoce.

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

Transmisión

La excreción de pequeñas cantidades de virus vivo atenuado de rubeola de la nariz o garganta ha ocurrido en la mayoría de los individuos susceptibles 7 a 28 días después de la vacunación. No existe evidencia confirmada para indicar que dicho virus se transmita a personas susceptibles que están en contacto con individuos vacunados. En consecuencia, la transmisión a través de un contacto personal cercano, mientras que es aceptado como una posibilidad teórica, no se considera como un riesgo significativo. Sin embargo, se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna de rubeola a infantes a través de la leche materna.

No existen reportes de transmisión de la cepa endélica. Edmonston más atenuada del virus del sarampión o la cepa Jeryl Lynn® del virus de la parotiditis de los receptores de vacuna a contactos susceptibles.

La experiencia postmercado con varivax sugiere que la transmisión del virus de la vacuna de varicela puede ocurrir rara vez entre los receptores de vacuna sanos (que desarrollan o no desarrollan un sarpullido tipo varicela) y contactos susceptibles a la varicela, como también los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela.

Los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela incluyen:

- . Individuos inmunocomprometidos;
- . Mujeres embarazadas sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;

. Infantes recién nacidos de madres sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;

Los receptores de vacuna deben tratar de evitar, siempre que sea posible, la asociación cercana con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela hasta por 6 semanas después de la vacunación. En circunstancias donde el contacto con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela es inevitable, el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna de varicela se debe sopesar frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de varicela tipo salvaje.

Hipersensibilidad al huevo

La vacuna viva de sarampión y la vacuna viva de parotiditis se producen en cultivo celular de embrión de pollo. Las personas con historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria, inflamación de la boca y garganta, dificultad para respirar, hipotensión, o shock) posterior al consumo de huevo pueden estar en riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de recibir vacunas que contengan trazas del antígeno de embrión de pollo. La relación potencial de riesgo-beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación en dichos casos. Dichos individuos se pueden vacunar con extrema precaución, teniendo el tratamiento adecuado a la mano en caso que ocurra una reacción.

Trombocitopenia

No hay datos clínicos disponibles con respecto al desarrollo o empeoramiento de la trombocitopenia en individuos vacunados con Proquad. Casos de trombocitopenia se han reportado en la experiencia de pos-comercialización después de la vacunación primaria con Proquad®. Además, se han reportado casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria o revacunación con la vacuna de sarampión; con la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola; y con la vacuna de varicela. La experiencia pos-comercialización con la vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola indica que los individuos con trombocitopenia actual pueden desarrollar una trombocitopenia más severa después de la vacunación. Además, los individuos que experimentan trombocitopenia después de la primera dosis de una vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola pueden desarrollar trombocitopenia con dosis repetidas. El estado serológico se puede evaluar para determinar si dosis adicionales de la vacuna son necesarias o no. La relación potencial de riesgo-beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación con Proquad® en dichos casos.

Profilaxis post-exposición

Datos clínicos para Proquad® administrado después de la exposición al sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela no se encuentran disponibles. Sin embargo, la profilaxis post-exposición se ha demostrado para sarampión y varicela con una vacuna que contiene sarampión y vacuna que contiene varicela, respectivamente, cuando es administrada a individuos susceptibles dentro de los 3 días de exposición.

Mujeres en edad fértil

En mujeres en edad fértil, se debe evitar el embarazo durante 3 meses después de la vacunación.

Adolescentes y adultos

Datos clínicos sobre la seguridad, inmunogenicidad, y eficacia de proquad® no se encuentran disponibles en adolescentes y adultos.

Prueba de tuberculina

Se ha reportado que las vacunas de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis, y rubéola administradas individualmente pueden resultar en una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a realizar una prueba de tuberculina, se debe hacer en cualquier momento antes, simultáneamente con, o al menos 4 a 6 semanas después de la vacunación con proquad®.

Tuberculosis

Los niños en tratamiento para tuberculosis no han experimentado una exacerbación de la enfermedad cuando son vacunados con la vacuna de virus vivos de sarampión; ningún estudio ha reportado hasta la fecha el efecto de las vacunas de virus de sarampión en niños con tuberculosis no tratada.

Advertencias:

Texto como contraindicaciones y advertencias:

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otros neoplasmas malignos que afecten la médula ósea o sistema linfático.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis); sin embargo, Proquad® no está contraindicado para uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos o corticosteroides en bajas dosis, como se utilizan comúnmente para la profilaxis del asma o en pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en un sarpullido asociado con la vacuna más extensa o enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

Estados de inmunosuficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresion en asociacion con el sida u otras manifestaciones clínicas de infeccion con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias inmunocelulares; y estados

hipogamaglobulinemicos o disgamaglobulinemicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis, y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación a la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Si se emprende la vacunación de mujeres pospuberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

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

- Modificación de Precauciones.
- Modificación de Efectos secundarios.
- Inserto versión 12-2014
- Información para prescribir versión 12-2014

Precauciones:

Generales

Suministros de tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina en inyección (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso que ocurra una reacción anafiláctica o anafilactoide.

Se deben adoptar las debidas precauciones en la administración de ProQuad a personas con historia personal o familiar de convulsiones, historia de lesión cerebral o cualquier otra condición en la cual se debe evitar el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que pueda ocurrir después de la vacunación.

La seguridad y eficacia de ProQuad no se ha establecido en individuos que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

Nuevos efectos secundarios:

Niños de 12 a 23 meses de edad:

Infecciones e Infestaciones

Sarampión atípico, celulitis, epididimitis, herpes zoster, infección, influenza, sarampión, orquitis, parotiditis, infección respiratoria, infección de piel, varicela (cepa de la vacuna).

Trastornos del sistema nervioso

Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM por sus siglas en inglés), convulsiones afebriles, meningitis aséptica, parálisis de Bell, accidente cerebrovascular, mareo, anomalía del sueño, encefalitis, encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré, hipersomnia, encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, parálisis ocular, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante, síncope, mielitis transversa, temblores.

Encefalitis y encefalopatía se han reportado en una frecuencia aproximada de una por cada 3 millones de dosis de la combinación de la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola contenida en M-M-R II. Desde 1978, la vigilancia pos-comercialización de MMR II indica que los eventos adversos serios tales como encefalitis y encefalopatía continúan siendo reportados rara vez. El riesgo de esos trastornos neurológicos serios después de la administración de la vacuna viva de sarampión continúa siendo mucho menos que para la encefalitis y encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (1 por 1000 casos reportados).

En individuos severamente inmunocomprometidos inadvertidamente vacunados con vacuna que contiene sarampión, encefalitis por cuerpos de inclusión por sarampión, neumonitis y desenlace fatal como consecuencia directa de la diseminación de la infección del virus sarampión de la vacuna se han reportado; También se han reportado las paperas diseminadas y la infección por virus de la vacuna contra la rubéola.

Artralgia y/o artritis (usualmente transitorios y rara vez crónicos), y polineuritis son características de infección con la rubéola tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad con la edad y el género, siendo mayor en mujeres adultas y menos en niños prepúberes. Después de la vacunación en niños, las reacciones en articulaciones son generalmente menos comunes (0 a 3%) y de duración breve. En mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altas que las observadas en niños (12 a 20%), y las reacciones tienden a ser más marcadas y de duración más larga. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En niñas adolescentes, las reacciones parecen ser intermedias entre las observadas en niños y mujeres adultas. Incluso en mujeres mayores (35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y rara vez interfieren con las actividades normales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- **Modificación de Precauciones.**
- **Modificación de Efectos secundarios.**
- **Inserto versión 12-2014**
- **Información para prescribir versión 12-2014**

Precauciones:

Generales

Suministros de tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina en inyección (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso que ocurra una reacción anafiláctica o anafilactoide.

Se deben adoptar las debidas precauciones en la administración de ProQuad a personas con historia personal o familiar de convulsiones, historia de lesión cerebral o cualquier otra condición en la cual se debe evitar el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que pueda ocurrir después de la vacunación.

La seguridad y eficacia de ProQuad no se ha establecido en individuos que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

Efectos secundarios:

Niños de 12 a 23 meses de edad:

Infecciones e Infestaciones

Sarampión atípico, celulitis, epididimitis, herpes zoster, infección, influenza, sarampión, orquitis, parotiditis, infección respiratoria, infección de piel, varicela (cepa de la vacuna).

Trastornos del sistema nervioso

Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM por sus siglas en inglés), convulsiones afebriles, meningitis aséptica, parálisis de Bell, accidente cerebrovascular, mareo, anomalía del sueño, encefalitis, encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré, hipersomnia, encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, parálisis ocular, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante, síncope, mielitis transversa, temblores.

Encefalitis y encefalopatía se han reportado en una frecuencia aproximada de una por cada 3 millones de dosis de la combinación de la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola contenida en M-M-R II. Desde 1978, la vigilancia pos-comercialización de MMRII indica que los eventos adversos serios tales como encefalitis y encefalopatía continúan siendo reportados rara vez. El riesgo de esos trastornos neurológicos serios después de la administración de la vacuna viva de sarampión continúa siendo mucho menos que para la encefalitis y encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (1 por 1000 casos reportados).

En individuos severamente inmunocomprometidos inadvertidamente vacunados con vacuna que contiene sarampión, encefalitis por cuerpos de inclusión por sarampión, neumonitis y desenlace fatal como consecuencia directa de la diseminación de la infección del virus sarampión de la vacuna se han reportado; También se han reportado las paperas diseminadas y la infección por virus de la vacuna contra la rubéola.

Artralgia y/o artritis (usualmente transitorios y rara vez crónicos), y polineuritis son características de infección con la rubéola tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad con la edad y el género, siendo mayor en mujeres adultas y menos en niños prepúberes. Después de la vacunación en niños, las reacciones en articulaciones son generalmente menos comunes (0 a 3%) y de duración breve. En mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altas que las observadas en niños (12 a 20%), y las reacciones tienden a ser más marcadas y de duración más larga. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En niñas adolescentes, las reacciones parecen ser intermedias entre las observadas en niños y mujeres adultas. Incluso en mujeres mayores (35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y rara vez interfieren con las actividades normales.

3.4.9. CARDIO-SPECT

Expediente : 19932082
 Radicado : 2013151254 / 15122652
 Fecha : 2013/12/18 / 19/11/2015
 Interesado : Medi-Radiopharma Ltda.

Composición: Cada vial contiene tetra (2-metoxi-isobutil-isonitril)-cu (i) - tetrafluoroborato 0,12 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Útil en la investigación de enfermedades isquémicas del corazón, de infartos del miocardio y en la evaluación de la función global ventricular.

Contraindicaciones: No debe administrar a personas menores de 18 años ni en mujeres embarazadas, a no ser que el beneficio justifique los riesgos.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión concepto de las advertencias y precauciones reportadas por FDA para el producto Cardio-spect (Tecnecio 99 sestamibi):

Advertencias y precauciones según FDA para Tecnecio 99 sestamibi:

Los pacientes con enfermedad cardíaca o sospecha deben ser monitoreados continuamente y contar con procedimientos médicos aceptados y seguros. No es frecuente que ocurra muerte entre las 4-24 horas posterior al uso de Tecnecio 99 sestamibi, lo cual se asocia a pruebas de estrés cardiovascular.

La inducción farmacológica de estrés cardiovascular puede estar asociado con serios eventos adversos como infarto del miocardio, arritmia, hipotensión, broncoconstricción y eventos cerebrovasculares.

Tecnecio 99 sestamibi esta raramente asociado con alergia severa aguda y reacciones anafilácticas de angioedema y urticaria generalizada. En algunos pacientes los síntomas alérgicos se desarrollan durante la segunda inyección de cardio spect.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información allegada por el Grupo de Farmacovigilancia, y considera que las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, deben quedar así:

Contraindicaciones: No debe administrar a personas menores de 18 años ni en mujeres embarazadas, a no ser que el beneficio justifique los riesgos.

Advertencias y Precauciones:

Los pacientes con enfermedad cardíaca o sospecha deben ser monitoreados continuamente y contar con procedimientos médicos aceptados y seguros. No es frecuente que ocurra muerte entre las 4-24 horas posteriores al uso de Tecnecio 99 sestamibi, lo cual se asocia a pruebas de estrés cardiovascular.

La inducción farmacológica de estrés cardiovascular puede estar asociado con serios eventos adversos como infarto del miocardio, arritmia, hipotensión, broncoconstricción y eventos cerebrovasculares.

Tecnecio 99 sestamibi esta raramente asociado con alergia severa aguda y reacciones anafilácticas de angioedema y urticaria generalizada. En algunos pacientes los síntomas alérgicos se desarrollan durante la segunda inyección de Cardio spect.

**3.4.33. DILOKLINE 12.5 mg
DILOKLINE 25 mg
DILOKLINE 6.25 mg**

Expediente : 20042526- 20042528- 20042525
Radicado : 2015121003- 2015121008- 2015121011
Fecha : 15/09/2015
Interesado : GlaxoSmithkline Colombia S.A.

Composición: Carvedilol 12,5mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Antihipertensivo. En el manejo de la falla cardiaca y en la enfermedad coronaria.

Contraindicaciones: Carvedilol está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia cardiaca descompensada clase iv de la nyha (asociación cardiaca de nueva york) que requiere soporte inotrópico intravenoso
- Insuficiencia hepática clínicamente significativa

Como con otros agentes beta-bloqueadores:

- Historia de broncoespasmo o asma bronquial
- Bloqueo cardiaco a-v de 2do y 3er grado (excepto si se ha colocado un marcapasos permanente)
- Bradicardia severa (< 50 bpm)
- choque cardiogénico
- síndrome del seno enfermo (incluyendo bloqueo sinoauricular)
- hipotensión severa (presión sanguínea sistólica <85 mmhg)

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

- Modificación de contraindicaciones y advertencias
- El Inserto versión GEX 02 del 28 de agosto de 2013
- La información para prescribir versión GEX 02 del 28 de agosto de 2013.

Nuevas contraindicaciones

Carvedilol está contraindicado en pacientes con:

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad seria (por ej. síndrome de Stevens Johnson, reacción anafiláctica, angioedema) al carvedilol o cualquier componente del medicamento.

Asma bronquial o condiciones broncoespásticas relacionadas.

Choque cardiogénico o quien sufra insuficiencia cardíaca descompensada que requiera el uso de terapia inotrópica intravenosa.

Bradicardia severa (menos de 50 latidos por minuto) incluido bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado o síndrome de seno enfermo, a menos que el paciente utilice un marcapasos permanente.

Hipotensión severa (presión arterial sistólica inferior a 85mmHg).

Insuficiencia hepática grave.

Nuevas Advertencias y precauciones

Síndrome de abstinencia

El tratamiento con carvedilol no debe interrumpirse abruptamente, especialmente en pacientes que sufren enfermedad isquémica de corazón. En pacientes con angina se han reportado exacerbación grave de angina y la presencia de infarto de miocardio y arritmias ventriculares luego de una interrupción abrupta de la terapia con betabloqueantes. Las últimas 2 complicaciones pueden ocurrir con o sin precedente exacerbación de la angina de pecho. El retiro de carvedilol debe ser gradual (durante un período de una a dos semanas). Si la angina empeora o se desarrolla insuficiencia coronaria aguda, se recomienda restablecer prontamente la terapia con carvedilol, al menos temporalmente. Dado que la enfermedad de arteria coronaria es común y puede no ser reconocida, no interrumpir la terapia con carvedilol abruptamente aun en pacientes tratados solo para hipertensión o insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca crónica

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puede ocurrir agravamiento de la insuficiencia cardíaca o retención de líquido durante la valoración de carvedilol. Si aparecen estos síntomas, se deben aumentar los diuréticos y no debe aumentarse la dosis de carvedilol hasta retomar la estabilidad clínica. Ocasionalmente, puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o, en casos raros, discontinuarla temporalmente. Estos episodios no impiden la posterior valoración exitosa de carvedilol. Carvedilol debe usarse con precaución en combinación con glucósidos digitálicos, ya que ambas drogas disminuyen la conducción auriculoventricular.

Insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca crónica

Se ha observado deterioro reversible de la función renal con la terapia con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con baja presión arterial (presión arterial sistólica menor a 100 mmHg), enfermedad isquémica de corazón, enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda controlar la función renal durante la valoración de carvedilol y discontinuar el medicamento o reducir la dosis en caso de agravamiento de la función renal.

Bronco espasmo no alérgico

En los ensayos clínicos de pacientes con insuficiencia cardíaca, se inscribieron aquellos pacientes con enfermedad bronco espástica que no requieran medicamentos orales o inhalados para tratar su enfermedad bronco espástica. En estos pacientes, se recomienda usar carvedilol con precaución.

Los pacientes con enfermedad bronco espástica (por ej. bronquitis crónica, enfisema), en general no deben recibir betabloqueantes. Sin embargo, carvedilol puede utilizarse con precaución en pacientes que no responden a otros agentes antihipertensivos o no pueden tolerarlos. Se debe utilizar la dosis mínima efectiva, así se minimiza la inhibición de agonistas beta endógenos o exógenos.

Bradicardia

Carvedilol puede inducir bradicardia. En caso de que la frecuencia del pulso del paciente disminuya a menos de 55 latidos por minuto, se debe reducir la dosis de carvedilol.

Diabetes

En general, los betabloqueantes pueden enmascarar algunas de las manifestaciones de hipoglucemia, particularmente la taquicardia. Los betabloqueantes no selectivos pueden potenciar la hipoglucemia inducida por insulina y retardar la recuperación de los niveles de glucosa en suero. Los pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o los pacientes

diabéticos que reciben insulina o agentes hipoglucemiantes orales deben tener precaución acerca de estas posibilidades.

En pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes, la terapia con carvedilol puede llevar al agravamiento de la hiperglucemia, que responde a la intensificación de la terapia hipoglucemiante. Se recomienda controlar la glucemia cuando se inicia, se ajusta o se interrumpe la dosis de carvedilol.

Hipersensibilidad

Se debe tener cuidado cuando se administra carvedilol a pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves y en aquellos sometidos a terapia de desensibilización, ya que los betabloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad a alérgenos como la gravedad de reacciones anafilácticas.

Enfermedad vascular periférica

En pacientes con enfermedad vascular periférica, carvedilol debe utilizarse con precaución, ya que los betabloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial.

Fenómeno de Raynaud

En pacientes que sufren de trastornos circulatorios periféricos (por ej. fenómeno de Raynaud), carvedilol debe utilizarse con precaución, ya que puede haber exacerbación de los síntomas.

Tirotoxicosis

El bloqueo de beta adrenérgicos puede enmascarar los síntomas clínicos del hipertiroidismo, tales como taquicardia. La retirada abrupta del bloqueo adrenérgico puede ser seguido de una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o pueden precipitar una tormenta tiroidea.

Anestesia y cirugía mayor

Se debe tener precaución en pacientes sometidos a cirugía general debido a los efectos inotrópicos negativos sinérgicos de carvedilol y drogas anestésicas.

Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma se debe iniciar un agente alfabloqueante previo al uso de cualquier agente betabloqueante. Aunque carvedilol posee actividad farmacológica tanto alfabloqueante como betabloqueante, no hay conocimientos acerca de su uso en

esta condición. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar carvedilol a pacientes con sospecha de tener feocromocitoma.

Angina variante de Prinzmetal

Los agentes con actividad betabloqueante no selectiva pueden provocar dolor de pecho en pacientes con angina variante de Prinzmetal. No hay conocimiento clínico acerca de carvedilol en estos pacientes aunque la actividad alfabloqueante de carvedilol puede prevenir estos síntomas. Sin embargo se debe tener precaución al administrar carvedilol a pacientes sospechosos de tener angina variante de Prinzmetal.

Lentes de contacto

Quienes utilicen lentes de contacto deben tener en cuenta la posibilidad de reducción de lacrimación.

Síndrome de iris flácido intraoperatorio

En algunos pacientes tratados previamente o en tratamiento con tamsulosina, se ha observado la aparición del síndrome de iris flácido intraoperatorio (SIFI, una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas. Se han recibido reportes aislados con otros bloqueantes alfa 1 y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Como SIFI puede llevar al aumento de complicaciones del procedimiento durante la operación de cataratas, se debe informar al cirujano oftalmólogo el uso actual o pasado de bloqueantes alfa 1 previo a la cirugía.

Se han reportado durante el tratamiento con Carvedilol, casos raros de reacciones adversas cutáneas graves tales como Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Steven Johnson. El Carvedilol debe interrumpirse permanentemente en pacientes que experimenten reacciones adversas cutáneas severas, posiblemente atribuibles al producto”

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

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados desde el numeral 3.1. al 3.4, 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 15:00 del día 03 de Diciembre de 2015, se da por terminada la sesión ordinaria - presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
**Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora**