

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 28

SESIÓN EXTRA ORDINARIA - PRESENCIAL

04 DE DICIEMBRE DE 2015

### ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
    - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
  - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN
  - 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES
  - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
  - 3.11. CONSULTAS Y OTROS
  - 3.12. ACLARACIONES Y CORRECCIONES
  - 3.16. UNIFICACIÓN DE INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

#### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión extra 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

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

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

#### 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

##### 3.1.1.1. EKLIRA® GENUAIR® 322 µg/dosis

Expediente : 20098870  
Radicado : 2015122232 / 2015151909  
Fecha : 17/09/2015  
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.  
Fabricante : Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Composición: Bromuro de aclidinio micronizado 0,400 mg

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o al excipiente

Precauciones y Advertencias:

· La administración de Eklira® Genuair® puede causar broncoespasmo paradójico. Si esto ocurre, debe interrumpirse el tratamiento y considerar otros tratamientos.

- No debe usarse para el alivio de episodios agudos de broncoespasmo.
- Úsese con precaución en pacientes con síntomas de hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical o con glaucoma de ángulo estrecho

Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

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

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

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

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

Raras ≥0.01% a <0.1%	<i>Trastornos del sistema inmune:</i>	Hipersensibilidad
Desconocidas	<i>Trastornos del sistema inmune:</i>	Angioedema, reacción anafiláctica

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

#### Interacciones:

##### Productos medicinales para EPOC:

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

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

##### Interacciones metabólicas:

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

#### Dosificación y Grupo Etario:

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

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

##### Población anciana:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes ancianos.

##### Daño renal:

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

##### Daño hepático:

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

Población pediátrica:

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

Método de administración:

Para uso inhalado.

Vía de Administración: Inhalación

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica

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

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos fase III comparativos con un agente broncodilatador, dado que los estudios presentados se realizaron comparando únicamente con placebo.

**3.1.1.2. EMLICITI™ 300mg/vial. POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA  
EMLICITI™ 400mg/vial. POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**

Expediente : 20099311  
 Radicado : 2015126905  
 Fecha : 24/09/2015  
 Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.  
 Fabricante : Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Composición:

Cada vial contiene 300 mg de elotuzumab

Cada vial contiene 400 mg de elotuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Empliciti, un anticuerpo inmunoestimulador dirigido contra SLAMF7, está indicado para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que han recibido una o varias terapias previas: en combinación con lenalidomida y dexametasona o en combinación con bortezomib y dexametasona.

Contraindicaciones: Empliciti está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a elotuzumab o a cualquier componente del producto.

Empliciti se usa en combinación con otros medicamentos; por lo tanto, las contraindicaciones aplicables a esos medicamentos también se aplican a la terapia de combinación con Empliciti. Se debe consultar la información completa sobre prescripción de todos los medicamentos usados en combinación con Empliciti antes de iniciar la terapia.

Precauciones y Advertencias:

Empliciti puede causar reacciones a la infusión. Se debe administrar premedicación antes de la infusión de Empliciti. En caso de una reacción a la infusión  $\geq$ Grado 2, se debe interrumpir la infusión de Empliciti y se deben instituir medidas médicas y de soporte apropiadas. Las reacciones a la infusión muy severas pueden requerir la discontinuación permanente de la terapia con Empliciti y la administración de tratamiento de emergencia. Los pacientes con reacciones a la infusión leves pueden recibir Empliciti a una velocidad de infusión reducida y bajo estrecho monitoreo.

Empliciti se usa en combinación con otros medicamentos; por lo tanto, las advertencias y precauciones aplicables para usar dichos medicamentos también se aplican a la terapia de combinación con Empliciti. Esto incluye el potencial riesgo de daño fetal, la presencia y transmisión por esperma y sangre, y las prohibiciones contra la donación de sangre y/o esperma. Se debe consultar la información completa sobre prescripción de todos los medicamentos usados en combinación con Empliciti antes de iniciar la terapia. Empliciti sólo debe administrarse a una mujer embarazada si es claramente necesario. En madres lactantes se debe decidir si discontinuar Empliciti o discontinuar la lactancia.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas ocurridas con una frecuencia del 5% o mayor son descenso de peso, dolor de pecho, hipostesia, alteración del estado de ánimo, sudoración nocturna, tos productiva.

Interacciones: No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con Empliciti. Elotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado. Dado que los anticuerpos monoclonales no son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP) ni por otras enzimas metabolizantes de fármacos, no se prevé que la inhibición o inducción de estas enzimas por parte de los productos medicinales coadministrados afecte la farmacocinética de elotuzumab. Asimismo, no se espera que elotuzumab tenga efecto sobre CYP u otras enzimas metabolizantes de fármacos en términos de inhibición o inducción. Por lo tanto, no se prevé que elotuzumab presente interacciones basadas en la farmacocinética.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Los pacientes deben ser premedicados antes de cada dosis de Empliciti.

#### Administración con lenalidomida y dexametasona:

La dosis recomendada de Empliciti es de 10 mg/kg administrada por vía intravenosa cada semana durante los primeros dos ciclos y cada 2 semanas de allí en adelante cuando se administra con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

La dexametasona debe administrarse de la siguiente manera:

- Los días en que se administra Empliciti, la dexametasona se debe administrar en una dosis oral de 28 mg entre 3 y 24 horas antes de Empliciti, más 8 mg por vía intravenosa entre 45 y 90 minutos antes de Empliciti.
- Los días en que no se administra Empliciti pero hay una dosis de dexametasona programada, ésta debe administrarse como dosis oral de 40 mg.

#### Administración con bortezomib y dexametasona:

La dosis recomendada de Empliciti es de 10 mg/kg administrada por vía intravenosa semanalmente durante los primeros 2 ciclos (ciclos de 21 días) los Días 1, 8 y 15, los Días 1 y 11 para los ciclos 3 a 8 (ciclos de 21 días), y cada 2 semanas para los ciclos 9 y demás (ciclos de 28 días) cuando se administra con bortezomib y dexametasona. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

La dexametasona debe administrarse de la siguiente manera:

- Los días en que se administra Empliciti, la dexametasona se debe administrar en una dosis oral de 8 mg entre 3 y 24 horas antes de Empliciti, más 8 mg por vía intravenosa entre 45 y 90 minutos antes de Empliciti.

Los días en que no se administra Empliciti pero hay una dosis de dexametasona programada, ésta debe administrarse como dosis oral de 20 mg.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido den el Decreto 2085 de 2002
- Inserto/Información para prescribir versión junio de 2015
- Información para el paciente versión junio de 2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión Revisora considera que el interesado debe allegar descripción del proceso de desarrollo y proceso de producción de la materia prima y del producto terminado. Adicionalmente, la Sala considera que se deben allegar estudios fase III para la indicación del producto asociado con bortezomib y dexametasona dado que los estudios presentados para esta indicación son solo fase I y II, y resultados adicionales de la asociación con lenalidomida relacionados con supervivencia global e incluir evaluación sobre calidad de vida en los diferentes grupos de tratamiento.

### 3.1.1.3. GENTINIB

Expediente : 20100353  
 Radicado : 2015135723  
 Fecha : 14/10/2015  
 Interesado : Lafrancol S.A.S.  
 Fabricante : Lab.Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de bosutinib como monohidrato.  
 Cada tableta recubierta contiene 500 mg de bosutinib como monohidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

### Indicaciones:

Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes. Insuficiencia hepática

### Precauciones y Advertencias:

Alteraciones de la función hepática: Con Bosutinib se ha evidenciado que puede aumentar las transaminasas séricas (ALT, AST), principalmente al comienzo del tratamiento (3 primeros meses). Por lo anterior es recomendable realizar pruebas de función hepática pre-tratamiento y sucesivamente cada mes, los tres primeros meses, y/o de acuerdo a criterio clínico. Si se presenta aumento de transaminasas se deberá interrumpir temporalmente el Bosutinib y una vez se normalicen, reanudar, o a criterio clínico, suspender definitiva.

Si el incremento en las transaminasas, se acompaña de aumentos simultáneos de bilirrubina, pueden indicar lesión hepática inducida por el fármaco.

El tratamiento con bosutinib se asocia con diarrea y vómito, entonces, en los pacientes con estas condiciones clínicamente importantes, se debería tener precaución y solo administrarse según riesgo-beneficio. Además se debe administrar un fármaco antidiarreico y/o antiemético con reposición de líquidos. Estos efectos son reversibles si se interrumpe temporalmente el Bosutinib o se reduce la dosis. Debe evitarse la administración simultánea de la domperidona, por potenciar la probabilidad de prolongar el QT e inducir arritmias del tipo “torsade de pointes”.

Mielosupresión: Bosutinib puede originar este cuadro con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Los recuentos sanguíneos semanales se requieren durante el primer mes, y luego mensualmente, o según criterio médico. Esta condición es igualmente reversible con la suspensión o reducción de la dosis.

Retención de líquidos: Puede asociarse esta condición con la administración del Bosutinib y se deberá monitorizar la aparición de derrame pleural o pericárdico, y edema pulmonar. Es igualmente reversible.

Lipasa sérica: Si se aumenta la lipasa y hay presencia de síntomas abdominales, el tratamiento debe interrumpirse y descartar pancreatitis.

Potencial proarrítmico: QT prolongado se ha observado en trazados EKG, sin arritmia concomitante. Es necesario tener precaución en pacientes con antecedentes o riesgo de prolongación del QTc, y cardiopatía no controlada como infarto de miocardio

reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable, bradicardia importante, o toma de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (azoles, antiarrítmicos etc). La hipocalcemia o la hipomagnesemia potencian este efecto. Se recomienda monitorizar el EKG pre-tratamiento, y cuando a criterio médico se indique. Antes de administrar Bosutinib se corregirá, si es necesario, la hipopotasemia o la hipomagnesemia, monitorizando sus niveles periódicamente.

**Insuficiencia renal:** La administración prolongada del Bosutinib puede provocar disminución clínicamente importante de la función renal en pacientes con LMC. Se deberá entonces evaluar la función renal pre-tratamiento y supervisarla rigurosamente durante el mismo, vigilando estrechamente los pacientes con factores de riesgo para disfunción renal: uso de medicamentos con potencial nefrotóxico, como diuréticos, IECA, BRAs y AINEs.

Es deseable reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. La creatinina se puede incrementar al inicio del tratamiento, e igualmente el (AUC) del Bosutinib en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores del CYP3A. Igualmente el consumo de Jugo de toronja).

**Advertencias: Infecciones:** El Bosutinib predispone a la aparición de infecciones bacterianas, micóticas, vírales o por protozoos.

**Reacciones adversas:** Diarrea, náusea, dolor abdominal, vómito, trombocitopenia, neutropenia, anemia, fatiga, pirexia, cefalea, tos, rash. Puede ocurrir elevación de las transaminasas, bilirrubinas totales y fosfatasa alcalina como signos de hepatotoxicidad, que es reversible una vez se discontinúa el bosutinib. Se ha reportado retención de fluidos que puede manifestarse como efusiones pleurales o pericárdicas, edema pulmonar o periférico

**Interacciones:**

**Inhibidores del CYP3A. Evitar el uso concomitante:** ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, troleandomicina, claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradilo, nefazodona, conivaptán, zumo de toronja.

Algunos inhibidores moderados del CYP3A son: fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, dronedarona, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, tofisopam, ciprofloxacino. Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de bosutinib.

**Inductores del CYP3A:** Evitar el uso concomitante: rifampicina, fenitoína, carbamacepina, hierba de San Juan, rifabutina, fenobarbital o inductores moderados del

CYP3A: bosentán, nafcilina, efavirenz, modafinilo, etravirina. Pueden disminuir la concentración plasmática de Bosutinib.

Inhibidores de bomba de protones (IBP): Considerar la alternativa de antiácidos, distanciando los momentos de administración (día-noche).

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT: El Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT: antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol. Otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, como: cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacino Estudios *in vitro* sugieren que el bosutinib podría aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que sean sustratos de la gp-P, tales como digoxina, colchicina, tacrolimus y quinidina; agentes quimioterápicos como etopósido, doxorubicina y vinblastina; medicamentos inmunosupresores; corticoides como dexametasona; antirretrovirales inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Dosis y administración:

##### Dosificación recomendada:

500 mg orales una vez al día con los alimentos. El tratamiento se debe continuar hasta que aparezca progresión de la enfermedad o intolerancia del paciente. Si han transcurrido 12 horas de olvido omitir esa dosis y tomar normalmente la dosis del día siguiente.

##### Dosis Escalonada:

Pacientes con respuesta hematológica adecuada en la semana 8 o citogenética en la semana 12, se puede considerar un aumento en la dosis a 600 mg una vez al día con las comidas, siempre y cuando no presenten reacciones adversas mayores, y que estén tomando 500 mg al día.

#### Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

##### Transaminasas hepáticas elevadas:

Si la elevación de las transaminasas hepáticas es mayor de 5 veces al límite superior normal (LSN), se debe suspender el Bosutinib hasta que la recuperación sea menor o igual a 2,5 x LSN y entonces se reanuda a una dosis de 400 mg una vez al día. Se deberá descontinuar si la recuperación tarda más de 4 semanas.

Si la elevación de transaminasas es mayor o igual a 3 veces el LSN y ocurre simultáneamente con elevaciones de bilirrubina superior a 2 x LSN y fosfatasa alcalina inferior a 2 x LSN, se debe suspender el bosutinib.

Diarrea: Para CTCAE (por sus términos en inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events) de diarrea grado 3-4 (Grado 3: Severa o medicamento significativo pero que no amenaza la vida inmediatamente; indica o prolonga la hospitalización; induce discapacidad; limita el autocuidado. Grado 4: Amenaza la vida y requiere intervención urgente) (en el caso específico de diarrea: aumento mayor o igual a 7 deposiciones/día más de la línea de base/tratamiento previo), el bosutinib puede ser suspendido hasta que la recuperación este en un grado menor o igual a 1 (Grado: 1 Síntomas leves, que implican tan solo observación clínica o diagnóstica; no está indicada la intervención). Una vez suceda esto el bosutinib puede reanudarse a una dosis de 400 mg una vez al día.

Por toxicidad no hematológica clínicamente significativa moderada o grave, se deberá suspender el bosutinib hasta que la toxicidad se haya resuelto; entonces considerar la reanudación del bosutinib a una dosis de 400 mg una vez al día. Si es clínicamente apropiado, considerar aumentar la dosis a 500 mg una vez al día.

Ajustes de la dosis para mielosupresión:

Se describen las reducciones de dosis por neutropenia y trombocitopenia severa o persistente a continuación.

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

- Si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es menor a  $1000 \times 10^6/L$  o las plaquetas inferiores a  $50.000 \times 10^6/L$ : Suspender el Bosutinib hasta que el RAN sea mayor o igual a  $1000 \times 10^6/L$  y las plaquetas sean mayores o iguales a  $50.000 \times 10^6/L$ .
- Si se produce recuperación dentro de las 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis.
- Si el hemograma se mantiene bajo durante más de 2 semanas después de su recuperación, reducir la dosis en 100 mg y reanudar el tratamiento.
- Si se repite la citopenia, reducir la dosis por un período adicional de 100 mg y reanudar el tratamiento.

Las dosis de menores de 300 mg/día no han sido evaluadas.

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 y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.1.1., por cuanto presento el estudio de bioequivalencia frente al producto Bosulif<sup>®</sup> de Pfizer S.A.S., la Sala Especializada de Medicamentos y

**Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:**

**Composición:**

**Cada tableta recubierta contiene 100 mg de bosutinib como monohidrato.  
Cada tableta recubierta contiene 500 mg de bosutinib como monohidrato**

**Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas**

**Indicaciones:**

**Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento**

**Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes.  
Insuficiencia hepática**

**Precauciones y Advertencias:**

**Alteraciones de la función hepática: Con Bosutinib se ha evidenciado que puede aumentar las transaminasas séricas (ALT, AST), principalmente al comienzo del tratamiento (3 primeros meses). Por lo anterior es recomendable realizar pruebas de función hepática pre-tratamiento y sucesivamente cada mes, los tres primeros meses, y/o de acuerdo a criterio clínico. Si se presenta aumento de transaminasas se deberá interrumpir temporalmente el Bosutinib y una vez se normalicen, reanudar, o a criterio clínico, suspender definitiva.**

**Si el incremento en las transaminasas, se acompaña de aumentos simultáneos de bilirrubina, pueden indicar lesión hepática inducida por el fármaco.**

**El tratamiento con bosutinib se asocia con diarrea y vómito, entonces, en los pacientes con estas condiciones clínicamente importantes, se debería tener precaución y solo administrarse según riesgo-beneficio. Además se debe administrar un fármaco antidiarreico y/o antiemético con reposición de líquidos. Estos efectos son reversibles si se interrumpe temporalmente el Bosutinib o se reduce la dosis. Debe evitarse la administración simultánea de la domperidona, por potenciar la probabilidad de prolongar el QT e inducir arritmias del tipo “torsade de pointes”.**

**Mielosupresión: Bosutinib puede originar este cuadro con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Los recuentos sanguíneos semanales se requieren durante el**

primer mes, y luego mensualmente, o según criterio médico. Esta condición es igualmente reversible con la suspensión o reducción de la dosis.

**Retención de líquidos:** Puede asociarse esta condición con la administración del Bosutinib y se deberá monitorizar la aparición de derrame pleural o pericárdico, y edema pulmonar. Es igualmente reversible.

**Lipasa sérica:** Si se aumenta la lipasa y hay presencia de síntomas abdominales, el tratamiento debe interrumpirse y descartar pancreatitis.

**Potencial proarrítmico:** QT prolongado se ha observado en trazados EKG, sin arritmia concomitante. Es necesario tener precaución en pacientes con antecedentes o riesgo de prolongación del QTc, y cardiopatía no controlada como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable, bradicardia importante, o toma de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (azoles, antiarrítmicos etc). La hipocalcemia o la hipomagnesemia potencian este efecto. Se recomienda monitorizar el EKG pre-tratamiento, y cuando a criterio médico se indique. Antes de administrar Bosutinib se corregirá, si es necesario, la hipopotasemia o la hipomagnesemia, monitorizando sus niveles periódicamente.

**Insuficiencia renal:** La administración prolongada del Bosutinib puede provocar disminución clínicamente importante de la función renal en pacientes con LMC. Se deberá entonces evaluar la función renal pre-tratamiento y supervisarla rigurosamente durante el mismo, vigilando estrechamente los pacientes con factores de riesgo para disfunción renal: uso de medicamentos con potencial nefrotóxico, como diuréticos, IECA, BRAs y AINEs.

Es deseable reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. La creatinina se puede incrementar al inicio del tratamiento, e igualmente el (AUC) del Bosutinib en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores del CYP3A. Igualmente el consumo de Jugo de toronja).

**Advertencias: Infecciones:** El Bosutinib predispone a la aparición de infecciones bacterianas, micóticas, vírales o por protozoos.

**Reacciones adversas:** Diarrea, náusea, dolor abdominal, vómito, trombocitopenia, neutropenia, anemia, fatiga, pirexia, cefalea, tos, rash. Puede ocurrir elevación de las transaminasas, bilirrubinas totales y fosfatasa alcalina como signos de hepatotoxicidad, que es reversible una vez se discontinúa el bosutinib. Se ha reportado retención de fluidos que puede manifestarse como efusiones pleurales o pericárdicas, edema pulmonar o periférico

#### Interacciones:

**Inhibidores del CYP3A. Evitar el uso concomitante: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, troleandomicina, claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradilo, nefazodona, conivaptán, zumo de toronja.**

**Algunos inhibidores moderados del CYP3A son: fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, dronedarona, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, tofisopam, ciprofloxacino. Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de bosutinib.**

**Inductores del CYP3A: Evitar el uso concomitante: rifampicina, fenitoína, carbamacepina, hierba de San Juan, rifabutina, fenobarbital o inductores moderados del CYP3A: bosentán, nafcilina, efavirenz, modafinilo, etravirina. Pueden disminuir la concentración plasmática de Bosutinib.**

**Inhibidores de bomba de protones (IBP): Considerar la alternativa de antiácidos, distanciando los momentos de administración (día-noche).**

**Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT: El Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT: antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol. Otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, como: cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacino Estudios *in vitro* sugieren que el bosutinib podría aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que sean sustratos de la gp-P, tales como digoxina, colchicina, tacrolimus y quinidina; agentes quimioterápicos como etopósido, doxorubicina y vinblastina; medicamentos inmunosupresores; corticoides como dexametasona; antirretrovirales inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.**

## **Dosificación y Grupo Etario:**

### **Dosis y administración:**

#### **Dosificación recomendada:**

**500 mg orales una vez al día con los alimentos. El tratamiento se debe continuar hasta que aparezca progresión de la enfermedad o intolerancia del paciente. Si han transcurrido 12 horas de olvido omitir esa dosis y tomar normalmente la dosis del día siguiente.**

#### **Dosis Escalonada:**

**Pacientes con respuesta hematológica adecuada en la semana 8 o citogenética en la semana 12, se puede considerar un aumento en la dosis a 600 mg una vez al día con las comidas, siempre y cuando no presenten reacciones adversas mayores, y que estén tomando 500 mg al día.**

## Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

### Transaminasas hepáticas elevadas:

Si la elevación de las transaminasas hepáticas es mayor de 5 veces al límite superior normal (LSN), se debe suspender el Bosutinib hasta que la recuperación sea menor o igual a 2,5 x LSN y entonces se reanudará a una dosis de 400 mg una vez al día. Se deberá discontinuar si la recuperación tarda más de 4 semanas.

Si la elevación de transaminasas es mayor o igual a 3 veces el LSN y ocurre simultáneamente con elevaciones de bilirrubina superior a 2 x LSN y fosfatasa alcalina inferior a 2 x LSN, se debe suspender el bosutinib.

**Diarrea:** Para CTCAE (por sus términos en inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events) de diarrea grado 3-4 (Grado 3: Severa o medicamento significativo pero que no amenaza la vida inmediatamente; indica o prolonga la hospitalización; induce discapacidad; limita el autocuidado. Grado 4: Amenaza la vida y requiere intervención urgente) (en el caso específico de diarrea: aumento mayor o igual a 7 deposiciones/día más de la línea de base/tratamiento previo), el bosutinib puede ser suspendido hasta que la recuperación este en un grado menor o igual a 1 (Grado: 1 Síntomas leves, que implican tan solo observación clínica o diagnóstica; no está indicada la intervención). Una vez suceda esto el bosutinib puede reanudarse a una dosis de 400 mg una vez al día.

Por toxicidad no hematológica clínicamente significativa moderada o grave, se deberá suspender el bosutinib hasta que la toxicidad se haya resuelto; entonces considerar la reanudación del bosutinib a una dosis de 400 mg una vez al día. Si es clínicamente apropiado, considerar aumentar la dosis a 500 mg una vez al día.

### Ajustes de la dosis para mielosupresión:

Se describen las reducciones de dosis por neutropenia y trombocitopenia severa o persistente a continuación.

#### Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

- Si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es menor a  $1000 \times 10^6/L$  o las plaquetas inferiores a  $50.000 \times 10^6/L$ : Suspender el Bosutinib hasta que el RAN sea mayor o igual a  $1000 \times 10^6/L$  y las plaquetas sean mayores o iguales a  $50.000 \times 10^6/L$ .
- Si se produce recuperación dentro de las 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis.
- Si el hemograma se mantiene bajo durante más de 2 semanas después de su recuperación, reducir la dosis en 100 mg y reanudar el tratamiento.
- Si se repite la citopenia, reducir la dosis por un período adicional de 100 mg y reanudar el tratamiento.

Las dosis de menores de 300 mg/día no han sido evaluadas.

**Vía de Administración: Oral**

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

Teniendo en cuenta que el interesado solicitó evaluación farmacológica para el principio activo bosutinib mediante radicado 2015135723 del 12/11/2014 y presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.1.1., mediante radicado 2015135723 el 14/10/2015, la Sala incluye el producto de la referencia en la Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

### 3.1.1.4. VYNDAQEL® 20 mg CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA

Expediente : 20100359  
 Radicado : 2015135838  
 Fecha : 14/10/2015  
 Interesado : Pfizer S.A.S  
 Fabricante : Catalent Pharma Solutions, LLC

Composición: Cada cápsula blanda contiene tafamidis meglumina 20 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Tratamiento de amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía sintomática para retrasar el deterioro neurológico periférico

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

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para humanos es desconocido. Tafamidis no está recomendado durante el embarazo. Mujeres en edad fértil deben usar un método adecuado de anticoncepción cuando tomen Tafamidis y continuar usando un método adecuado de anticoncepción por un mes más después de suspender el tratamiento con Tafamidis.

### Precauciones:

No se han realizado estudios en pacientes postrasplantados hepáticos. La eficacia y seguridad de Tafamidis en pacientes postrasplante hepático no se ha establecido

### Reacciones adversas:

La polineuropatía amiloidótica familiar transtiretina (TTR-FAP) es un trastorno poco frecuente. Los datos de los ensayos clínicos reflejan la exposición de 127 pacientes con TTR-FAP a 20 mg de Vyndaqel administrados diariamente durante un promedio de 538 días (entre 15 y 994 días).

A continuación se enumeran las reacciones adversas por la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia (muy común:  $\geq 1/10$ ; común:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) observada en el estudio controlado con placebo durante 18 meses (Fx-005).

**Tabla 1. Tabla de Reacciones Adversas**

Clase de sistema u órgano	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ hasta $< 1/100$	Inusuales $\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$	Muy rara $< 1/10.000$	Frecuencia desconocida (no se puede calcular de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario, Infección vaginal					
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea, Dolor abdominal superior					

### Interacciones:

En un estudio clínico con voluntarios sanos, tafamidis no indujo ni inhibió la enzima del citocromo P450 CYP3A4. Los datos in vitro también indicaron que el tafamidis no induce ni inhibe en forma significativa las enzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

Los estudios in vitro con tafamidis indican que es poco probable que el tafamidis cause interacciones medicamentosas en concentraciones clínicamente relevantes con sustratos de UDP glucuronosiltransferasa (UGT), transportadores P-gp, transportadores de anión orgánico (OAT1 y OAT3) o polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y B3).

Sin embargo, tafamidis inhibe el transportador de eflujo BCRP (proteína resistente al cáncer de mama) en estudios *in vitro* y puede aumentar la exposición sistémica de los sustratos de este transportador (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, imatinib).

No se han realizado estudios de interacción que evalúen el efecto de otros medicamentos sobre tafamidis.

#### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de VYNDAQEL es de 20 mg diarios por vía oral tomados con o sin alimentos.

#### Poblaciones especiales:

##### Pediátrica:

No se debe prescribir Vyndaqel en la población pediátrica, ya que la polineuropatía amiloidótica transtiretina (TTR) no es una enfermedad presente en esta población.

##### Geriátrica:

Los datos en ancianos son muy escasos.

No es necesario ajustar la posología para los ancianos ( $\geq 65$  años).

##### Deterioro renal o hepático:

No es necesario ajustar la posología para los pacientes con deterioro renal o deterioro hepático a leve a moderado.

#### Método de Administración:

##### Uso oral.

Se debe tragar la cápsula entera, no hay que aplastarla ni cortarla, y se puede tomar con o sin alimentos.

Si no se tomó una dosis, el paciente debe tomarla apenas recuerde que debía hacerlo. Si casi es tiempo de la próxima dosis, el paciente debe saltarse la dosis que olvidó y tomar la próxima dosis en el momento programado de manera regular. No se debe duplicar la dosis.

#### Vía de Administración: Oral

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

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido del Decreto 2085 de 2002
- Información para prescribir según CDS versión 5.0 de Junio 27 de 2014

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

### 3.1.1.5. ZURAMPIC® 200mg

Expediente : 20100484  
 Radicado : 2015137164  
 Fecha : 16/10/2015  
 Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.  
 Fabricante : AstraZeneca AB

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de lesinurad

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Indicado en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa para el tratamiento crónico de hiperuricemia asociada a gota en pacientes que no han alcanzado los niveles séricos esperados de ácido úrico únicamente con el inhibidor de la xantina oxidasa.

Para uso en adultos de 18 años de edad o mayores.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal severa, enfermedad renal en etapa terminal o pacientes en diálisis.

Síndrome de lisis tumoral o síndrome de Lesch-Nyhan.

Precauciones y Advertencias:

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar lesinurad y monitorearla periódicamente.

Use con precaución en pacientes con DepCr entre 30mL/min y 45mL/min.

Pueden observarse incrementos transitorios de la creatinina sérica.

Se debe considerar suspender el tratamiento si la creatinina se eleva más de 2 veces el valor pre-tratamiento o en caso de síntomas que puedan indicar nefropatía aguda de ácido úrico; no reiniciar a menos que la anomalía en la creatinina sérica se deba a motivos no relacionados con lesinurad.

No usar como monoterapia.

Pueden ocurrir ataques agudos de gota al inicio del tratamiento; se recomienda profilaxis de los ataques con colchicina o AINES por min 5 meses después de iniciar Lesinurad.

Use con precaución con terapia concomitante con inhibidores moderados de la CYP2C9.

Lesinurad puede reducir la eficacia de sustratos de la CYP3A.

No debe administrarse con inhibidores de la hidrolasa epóxido.

Mujeres que toman anticoncepción hormonal, deben practicar métodos adicionales de anticoncepción.

Evite el uso durante el embarazo y la lactancia.

Reacciones adversas:

Se evaluó la seguridad de lesinurad en 1331 pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 200 mg o 400 mg en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa, alopurinol o febuxostat, y se basó en datos de tres estudios clínicos con una duración media del tratamiento de 11.3 meses. Además, se evaluó la seguridad en un estudio de monoterapia de 6 meses con Zurampic® 400 mg

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 200 mg en combinación con alopurinol a dosis de 200 mg a 900 mg diarios, o febuxostat a una dosis de 80 mg una vez al día. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia y Clase de Sistema Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con los siguientes criterios: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), no común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) y muy rara ( $< 1/10.000$ ).

Aunque se han estudiado otras dosis, la recomendada para Zurampic® es 200 mg una vez al día. La Tabla 1 resume las reacciones adversas identificadas en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa, alopurinol o febuxostat.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas luego de estudios con lesinurad.

Tabla 1 Reacciones adversas según Clase de Sistema Orgánico y frecuencia

SOC MedDRA	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/Frecuencia Global
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Influenza	Común
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Dolor de cabeza	Común
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	Común
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Falla renal*	No común
	Insuficiencia renal	No común
	Nefrolitiasis	No común
<i>Investigaciones</i>	Aumento de creatinina en sangre	Común

\* Incluye los términos preferidos: falla renal, falla renal crónica y falla renal aguda.

#### Descripción de reacciones adversas selectas:

##### Eventos renales:

Lesinurad causa un incremento en la excreción de ácido úrico renal, que puede conducir a incrementos transitorios en la creatinina sérica, reacciones adversas relacionadas con el sistema renal y cálculos renales. Aunque se han estudiado otras dosis, la recomendada para Zurampic® es 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa.

En tres estudios de 12 meses placebo-controlados de lesinurad en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa versus un inhibidor de xantina oxidasa solo (placebo), ocurrieron elevaciones de la creatinina sérica del doble o más con respecto al nivel basal en 1.8% de pacientes tratados con Zurampic® 200 mg, 6.7% de pacientes que recibieron Zurampic® 400 mg y 0% de los que recibieron placebo. Estas elevaciones generalmente se resolvieron, en su mayoría sin interrupción del tratamiento. Se reportaron reacciones adversas relacionadas con el sistema renal (siendo la creatinina en sangre elevada la más frecuente) en pacientes tratados con Zurampic® 200 mg (5.7%) y Zurampic® 400 mg (11.8%) comparados con placebo (4.5%), dando como resultado la discontinuación del tratamiento en 1.2%, 3.3% y 1%, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal moderada, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el sistema renal fue similar a través de todos los grupos de

tratamiento: Zurampic® 200 mg (12.7%), Zurampic® 400 mg (16.3%) y placebo (13.3%). Se reportaron reacciones adversas serias relacionadas con el sistema renal en pacientes tratados con Zurampic® 400 mg (1% ) y placebo (0.4%), y en ningún paciente que recibió Zurampic® 200 mg. Incluyendo los estudios de extensión de combinación a largo plazo, las incidencias de reacciones adversas serias, relacionadas con el sistema renal (incluyendo falla renal aguda transitoria) por 100 pacientes-años de exposición fueron 0.6 y 1.5 para Zurampic® 200 mg y Zurampic® 400 mg en combinación con a inhibidor de xantina oxidasa, respectivamente.

En un estudio de 6 meses, doble-ciego, placebo-controlado, de monoterapia con lesinurad, se reportaron reacciones adversas relacionadas con el sistema renal y reacciones adversas serias relacionadas con el sistema renal (incluyendo falla renal aguda transitoria) en 17.8% y 4.7% de pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 400 mg solo, y en ningún paciente que recibió placebo.

A los pacientes con historia de litiasis renal se les permitió ingresar a los estudios de 12 meses de lesinurad en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa. En estos estudios, se reportaron reacciones adversas relacionadas con cálculos renales (siendo la nefrolitiasis la más frecuente) en pacientes tratados con Zurampic® 200 mg (0.6%), Zurampic® 400 mg (2.5%) y placebo (1.7%).

#### Interacciones:

Según estudios de interacción farmacológica en sujetos sanos o pacientes con gota, lesinurad no tiene interacciones clínicamente significativas con colchicina, naproxeno, indometacina, atorvastatina, warfarina, repaglinida o tolbutamida.

#### Inhibidores de CYP2C9:

La exposición a lesinurad está aumentada cuando es coadministrado con inhibidores de CYP2C9. Zurampic® se debe usar con precaución en pacientes que estén tomando inhibidores moderados de CYP2C9 (por ej., fluconazol, amiodarona).

#### Sustratos de CYP3A:

En estudios de interacción conducidos en sujetos sanos con lesinurad y sustratos de CYP3A, lesinurad redujo las concentraciones plasmáticas de sildenafil y amlodipino. Aunque no hubo interacción clínicamente significativa con atorvastatina, se pueden afectar los inhibidores de HMG-CoA reductasa que sean sensibles a sustratos de CYP3A. Se debe considerar la posibilidad de reducción de la eficacia de medicamentos concomitantes que sean sustratos de CYP3A y se debe monitorear su eficacia (por ej., niveles de presión arterial y colesterol).

### Inhibidores de epóxido hidrolasa:

Estudios in vitro sugieren que lesinurad no es un inhibidor de la epóxido hidrolasa; sin embargo, los inhibidores de epóxido hidrolasa (por ej., ácido valproico, valpromida) pueden interferir con el metabolismo de lesinurad. Zurampic® no se debe administrar con inhibidores de epóxido hidrolasa.

### Salicilatos:

Los salicilatos a dosis superiores a 325 mg por día pueden reducir el ácido úrico sérico, disminuyendo la actividad de lesinurad en combinación con alopurinol. No existen restricciones para las dosis de salicilatos de 325 mg o menos por día (por ej., para protección cardiovascular).

### Anticonceptivos hormonales:

Los anticonceptivos hormonales, incluyendo las formas orales, inyectables, transdérmicas, e implantables, pueden no ser confiables cuando se coadministran con Zurampic®. Las mujeres deben adoptar métodos adicionales de anticoncepción y no confiar únicamente en la anticoncepción hormonal cuando estén tomando Zurampic®.

### Dosificación y Grupo Etario:

#### Dosificación:

La dosis recomendada de Zurampic® es 200 mg una vez al día en la mañana.

Las tabletas de Zurampic® se deben coadministrar con un inhibidor de xantina oxidasa inhibidor, por ej., alopurinol o febuxostat.

El nivel objetivo de ácido úrico sérico es menor de 6 mg/dL (360 µmol/L). En pacientes con tofos o síntomas persistentes, el objetivo es menos de 5 mg/dL (300 µmol/L). La prueba para el nivel objetivo de ácido úrico sérico se puede realizar tan temprano como 4 semanas luego de iniciar tratamiento con Zurampic®.

Se recomienda profilaxis para los ataques de gota durante por lo menos 5 meses al iniciar el tratamiento.

### Poblaciones especiales:

#### Insuficiencia renal:

Zurampic® no se debe iniciar en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina [CrCL] menor de 30 mL/min), con enfermedad renal terminal o en diálisis. Con base en su mecanismo de acción, lesinurad puede no ser efectivo en estos pacientes.

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCL<sub>r</sub> de 30-89 mL/min) comparados con pacientes con función renal normal.

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clases A y B). Lesinurad no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Ancianos:

No se requiere ajuste de la dosis basado en la edad.

Hiperuricemia secundaria:

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con hiperuricemia secundaria (incluyendo receptores de trasplante de órgano).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Método de administración:

Uso oral.

Zurampic® se debe tomar en la mañana con alimento y agua.

Zurampic® se debe tomar al mismo tiempo que la dosis matinal del inhibidor de xantina oxidasa. Si se interrumpe el tratamiento con el inhibidor de xantina oxidasa, también se debe interrumpir la administración de Zurampic®. Se debe informar a los pacientes que el incumplimiento con estas instrucciones puede incrementar el riesgo de eventos renales.

Se deben dar instrucciones a los pacientes de que permanezcan bien hidratados (por ej., 2 litros [68 onzas] de líquido por día).

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en del Decreto 2085 de 2002
- Inserto Fuente: Doc ID-003028760. Versión 1.0. Basado en CPIL 16 Sep 2015.
- IPP Clave 1-2015. Fecha de preparación de la versión: Octubre/2015.

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

**3.1.1.6. OPDIVO® (NIVOLUMAB) 100mg/10mL SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA  
OPDIVO® (NIVOLUMAB) 40mg/4mL SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**

Expediente : 20091924  
 Radicado : 2015047522  
 Fecha : 16/10/2015  
 Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.  
 Fabricante : Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de nivolumab  
 Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de nivolumab

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Melanoma irresecable o metastásico:

Opdivo® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si son positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF.

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso:  
Opdivo® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC) de tipo escamoso que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino

Contraindicaciones: Opdivo (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

#### Precauciones y Advertencias:

Opdivo (nivolumab) puede provocar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria. Descartar una etiología alternativa y administrar corticosteroides basado en la severidad de la reacción. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden involucrar cualquier sistema orgánico; la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas reportadas a la fecha son neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, e hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir en cualquier momento durante o luego de la discontinuación de la terapia con Opdivo. Opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de Opdivo.

#### Reacciones adversas:

La reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes con melanoma) fue erupción.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso) fueron fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación.

Interacciones: No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con Opdivo.

### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Opdivo es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica/Usos Institucionales

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015008639, generado por concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.1.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química a Nivolumab, según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Marzo 2015
- Información para prescribir versión Marzo 2015

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

### 3.1.1.7. COTELLIC TABLETAS 20 mg

Expediente : 20092714  
 Radicado : 2015056875  
 Fecha : 16/10/2015  
 Interesado : Productos Roche S.A  
 Fabricante : F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de cobimetinib

Forma farmacéutica: Tabletas lacadas

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

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

#### Precauciones y Advertencias:

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

#### Retinopatía serosa:

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

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

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

#### Disfunción ventricular izquierda:

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

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

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

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

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

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

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

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

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

La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento adverso de grado  $\geq 3$  fue de 0,5 meses en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf frente a 0,8 meses en el grupo de placebo junto con Zelboraf.

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

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

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

RAM	Estudio de fase III: GO28141				Frecuencia <sup>a</sup> (todos los grados)
	[NOMBRE COMERCIAL] + Zelboraf		Placebo + Zelboraf (N = 1.120)		
	Todos los 4 grados (%)	Grado 3/ 4 (%)	Todos los 4 grados (%)	Grado 3/ 4 (%)	
<b>Trastornos oculares</b>					
Coriorretinopatía	12	<1	<1	-	muy frecuente
Visión borrosa	9	-	2	-	frecuente
Desprendimiento de retina	8	2	-	-	frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Diarrea	57	6	28	-	muy frecuente
Náuseas	39	1	24	1	muy frecuente
Vómitos	21	1	12	1	muy frecuente
<b>Trastornos generales y del lugar de administración</b>					
Pirexia	26	2	22	-	muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>					
Disminución de la fracción de eyeción	8	1	3	1	frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>					
Deshidratación	4	2	1	-	frecuente
Hipofosfatemia	4	2	<1	-	frecuente
Hiponatremia	4	2	1	<1	frecuente
<b>Neoplasias benignas, malignas y sin especificar</b>					
Carcinoma basocelular	4	4	2	2	frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
Fotosensibilidad <sup>b</sup>	41	3	31	-	muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>					
Hipertensión	14	4	8	3	muy frecuente

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

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

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

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

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

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

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

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

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

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

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

Efectos del cobimetinib sobre las medicaciones utilizadas simultáneamente

Sustratos del CYP: Los datos obtenidos in vitro indican que el cobimetinib es un inhibidor del CYP3A y del CYP2D6. Un estudio de interacciones farmacológicas (IF) clínicas realizado en pacientes con cáncer puso de manifiesto que las concentraciones plasmáticas de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) y las de dextrometorfano (un sustrato sensible del CYP2D6) no se modificaron en presencia

de cobimetinib. Así pues, el cobimetinib puede administrarse conjuntamente con medicaciones que sean sustratos del CYP3A o del CYP2D6.

Otros fármacos anticancerosos:

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

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

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

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Instrucciones generales:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Recomendaciones sobre la modificación de la dosis**

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

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

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

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

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

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

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015009784 generado por concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2015, numeral 3.1.1.3., en el sentido de allegar: los datos finales de los estudios en curso que permitan conocer los resultados en cuanto a supervivencia global y calidad de vida, ya que los datos presentados muestran resultados basados fundamentalmente en la progresión libre de enfermedad y un análisis sobre de calidad de vida y el balance riesgo beneficio del producto por cuanto se reportan efectos adversos serios como la toxicidad visual y efectos adversos grado 5 (mortales) con respecto al comparador. Lo anterior para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

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

### 3.1.1.8. **BOSULIF® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS** **BOSULIF® 500 mg TABLETAS RECUBIERTAS SULAS**

Expediente : 20100516  
 Radicado : 2015137539  
 Fecha : 16/10/2015  
 Interesado : Pfizer S.A.S. y Pfizer PFE Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH y Excella GmbH

Composición:

Cada tableta recubierta contiene monohidrato de bosutinib equivalente a 100 mg de bosutinib

Cada tableta recubierta contiene monohidrato de bosutinib equivalente a 500 mg de bosutinib

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Bosutinib está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica, acelerada o blástica en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. En los ensayos clínicos de bosutinib, se produjo shock anafiláctico en menos del 0,2% de los pacientes tratados. No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Lactancia.

#### Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (ALT, AST), vómito, diarrea, mielosupresión, retención de líquidos. La exposición a bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se ha observado disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular (TFGe) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib. Evitar la administración concomitante de inductores e inhibidores de CYP3A potentes o moderados.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son: diarrea, aumento del nivel de ALT y de AST, trombocitopenia, anemia, neutropenia, náuseas, vómitos, infección del aparato respiratorio, disminución del apetito, dolor de cabeza, disnea, dolor abdominal, erupción, artralgia, fatiga, pirexia y edema. Mayor información sobre reacciones adversas se describe en la información para prescribir e inserto adjuntos.

#### Interacciones:

##### Inhibidores de CYP3A:

Evite la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p.ej., boceprevir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) o de inhibidores moderados de CYP3A (p.ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darnavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, productos derivados del pomelo, imatinib, verapamil), ya que puede producirse un aumento en la concentración plasmática del bosutinib.

Administre con precaución si el bosutinib está siendo administrado de manera concomitante con inhibidores leves de CYP3A.

Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes alternativos sin potencial de inhibición de enzimas o con un potencial mínimo, siempre que sea posible.

En caso de que el bosutinib deba administrarse con un inhibidor de CYP3A potente o moderado, debe considerarse una reducción de la dosis de bosutinib.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 5 dosis diarias de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 100 mg de bosutinib, el ketoconazol aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de bosutinib 5,2 veces y el ABC de bosutinib en plasma 8,6 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo en ayunas.

En un estudio realizado en 20 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor moderado de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, el aprepitant aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de bosutinib 1,5 veces y el ABC de bosutinib en plasma 2,0 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo con alimentos.

#### Inductores de CYP3A:

Evite la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) o de inductores moderados de CYP3A (p.ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) con bosutinib.

En función de la gran reducción de la exposición al bosutinib que ocurrió cuando este se administró de forma simultánea con rifampicina, es poco probable que aumentar la dosis de bosutinib compense de manera suficiente la pérdida de la exposición cuando se lo administra de forma simultánea con inductores potentes o moderados de CYP3A.

Tenga precaución si el bosutinib se administra de manera concomitante con inductores débiles de CYP3A.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 6 dosis diarias de 600 mg de rifampicina de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, la rifampicina disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  de bosutinib al 14% y el ABC de bosutinib en plasma al 6% de los valores de bosutinib administrado solo con alimentos.

#### Inhibidores de Bomba de Protones (IBP):

Tenga precaución cuando el bosutinib se administre de manera concomitante con inhibidores de bomba de protones (IBP). Se deben considerar los antiácidos de acción corta como una alternativa a los IBP. Los momentos para la administración del bosutinib y los antiácidos deben ser diferentes (es decir, tomar el bosutinib por la mañana y los antiácidos por la noche) siempre que sea posible. El bosutinib muestra una solubilidad acuosa *in vitro* dependiente del pH. Cuando se administró una dosis oral única de

bosutinib (400 mg) de forma simultánea con dosis orales múltiples de lansoprazol (60 mg) en un estudio de 24 sujetos sanos en ayunas, la  $C_{máx}$  y el ABC de bosutinib disminuyeron al 54% y al 74%, respectivamente, de los valores observados cuando el bosutinib (400 mg) se administró solo.

#### Efectos del bosutinib sobre otros medicamentos:

En un estudio realizado en 27 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 500 mg de bosutinib de forma simultánea con una dosis única de 150 mg de mesilato de dabigatrán etexilato (un sustrato de la glucoproteína P [P-gp]), el bosutinib no aumentó la  $C_{máx}$  ni el ABC del dabigatrán en plasma, en comparación con la administración de mesilato de dabigatrán etexilato con alimentos. Los resultados del estudio indican que el bosutinib no es un inhibidor de P-gp clínico.

Un estudio *in vitro* indica que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inducción por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Los estudios *in vitro* indican que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inhibición por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5.

#### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con alimentos. En los ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró.

Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

#### Ajustes de la dosis:

En el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2 de pacientes adultos con leucemia Ph+ que presentaron resistencia o intolerancia a tratamientos previos, se permitió un aumento escalonado de la dosis a 600 mg una vez al día, junto con alimentos (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis

Indicación	Circunstancias para el aumento escalonado de la dosis
------------	---

Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis

<p>Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fracaso en lograr una respuesta hematológica completa (RHC) luego de un mínimo de 8 semanas de tratamiento.</li> <li>- <i>Fracaso en lograr una respuesta citogenética completa (RCgC) luego de un mínimo de 12 semanas de tratamiento.</i></li> <li>- Pacientes que no presentaron reacciones adversas severas (de Grado 3 o mayores).</li> </ul>
---	---

Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas:

Ajustes de dosis en función de reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas: Si se producen elevaciones en las transaminasas hepáticas  $>5 \times$  límite superior normal (LSN), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta la recuperación a  $\leq 2,5 \times$  LSN y puede retomarse en dosis de 400 mg una vez por día a partir de entonces. Si la recuperación toma más de 4 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bosutinib. Si se producen elevaciones en las transaminasas  $\geq 3 \times$  LSN de manera concurrente con elevaciones en la bilirrubina  $>2 \times$  LSN y niveles de fosfatasa alcalina  $<2 \times$  LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib.

Diarrea: Para diarrea de grado 3 o 4<sup>1</sup>, (incremento  $\geq 7$  heces/día con respecto al periodo inicial/pretratamiento), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib y puede reanudarse con 400 mg una vez por día tras la recuperación al grado  $\leq 1$  (consulte la Sección 4.4).

Si se desarrolla otra toxicidad no hematológica moderada o severa de importancia clínica, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib, y puede retomarse con una dosis diaria de 400 mg una vez por día luego de que la toxicidad se haya resuelto. Si fuera clínicamente apropiado, se debe considerar volver a aumentar de manera escalonada la dosis a 500 mg una vez por día.

Ajustes de la dosis en función de reacciones adversas hematológicas:

<sup>1</sup> Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (versión 3)

Se recomienda reducir las dosis en casos de trombocitopenia y neutropenia severa o persistente según se describe a continuación. En caso de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente, es posible que sea necesario interrumpir y/o reducir las dosis (Tabla 2).

Tabla 2. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia

ANC <sup>a</sup> <1,0 × 10 <sup>9</sup> /L  y/o	Suspenda el tratamiento con bosutinib hasta que el ANC ≥1,0 × 10 <sup>9</sup> /L y las plaquetas ≥50 × 10 <sup>9</sup> /L.
Plaquetas <50 × 10 <sup>9</sup> /L	<p>Reanude el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante &gt;2 semanas, reduzca la dosis en 100 mg y reanude el tratamiento.</p> <p>Si vuelve a presentarse alguna de estas citopenias, reduzca la dosis en 100 mg y retome el tratamiento.</p> <p>No se han evaluado dosis menores a 300 mg/día.</p>

<sup>a</sup> Recuento absoluto de neutrófilos

#### Población pediátrica:

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

#### Administración en pacientes con deterioro hepático:

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg por día. Según el modelo farmacocinético, se pronostica que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con deterioro hepático dará como resultado un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que reciben 500 mg por día.

#### Administración a pacientes con deterioro renal:

En pacientes con deterioro renal moderado (eliminación de creatinina [CrCl] de 30 a 50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 400 mg por día con alimentos.

En pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos.

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes o severas y exhiban lo siguiente:

- Una respuesta hematológica subóptima en la semana 8.
- Una respuesta citogenética subóptima en la semana 12.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto basados en CDS versión 9.0 de 4 de Junio de 2015
- Información para prescribir basados en CDS versión 9.0 de 4 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, con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada tableta recubierta contiene monohidrato de bosutinib equivalente a 100 mg de bosutinib**

**Cada tableta recubierta contiene monohidrato de bosutinib equivalente a 500 mg de bosutinib**

**Forma farmacéutica: Tableta Recubierta**

**Indicaciones: Bosutinib está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica, acelerada o blástica en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. En los ensayos clínicos de bosutinib, se produjo shock anafiláctico en menos del 0,2% de los pacientes tratados. No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Lactancia.

#### **Precauciones y Advertencias:**

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (ALT, AST), vómito, diarrea, mielosupresión, retención de líquidos. La exposición a bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se ha observado disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular (TFGe) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib. Evitar la administración concomitante de inductores e inhibidores de CYP3A potentes o moderados.

#### **Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas más frecuentes son: diarrea, aumento del nivel de ALT y de AST, trombocitopenia, anemia, neutropenia, náuseas, vómitos, infección del aparato respiratorio, disminución del apetito, dolor de cabeza, disnea, dolor abdominal, erupción, artralgia, fatiga, pirexia y edema. Mayor información sobre reacciones adversas se describe en la información para prescribir e inserto adjuntos.

#### **Interacciones:**

##### **Inhibidores de CYP3A:**

Evite la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p.ej., boceprevir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) o de inhibidores moderados de CYP3A (p.ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darnavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, productos derivados del pomelo, imatinib, verapamil), ya que puede producirse un aumento en la concentración plasmática del bosutinib.

Administre con precaución si el bosutinib está siendo administrado de manera concomitante con inhibidores leves de CYP3A.

Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes alternativos sin potencial de inhibición de enzimas o con un potencial mínimo, siempre que sea posible.

En caso de que el bosutinib deba administrarse con un inhibidor de CYP3A potente o moderado, debe considerarse una reducción de la dosis de bosutinib.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 5 dosis diarias de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 100 mg de bosutinib, el ketoconazol aumentó la  $C_{máx}$  de bosutinib 5,2 veces y el ABC de bosutinib en plasma 8,6 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo en ayunas.

En un estudio realizado en 20 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor moderado de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, el aprepitant aumentó la  $C_{máx}$  de bosutinib 1,5 veces y el ABC de bosutinib en plasma 2,0 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo con alimentos.

#### Inductores de CYP3A:

Evite la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) o de inductores moderados de CYP3A (p.ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) con bosutinib.

En función de la gran reducción de la exposición al bosutinib que ocurrió cuando este se administró de forma simultánea con rifampicina, es poco probable que aumentar la dosis de bosutinib compense de manera suficiente la pérdida de la exposición cuando se lo administra de forma simultánea con inductores potentes o moderados de CYP3A.

Tenga precaución si el bosutinib se administra de manera concomitante con inductores débiles de CYP3A.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 6 dosis diarias de 600 mg de rifampicina de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, la rifampicina disminuyó la  $C_{máx}$  de bosutinib al 14% y el ABC de bosutinib en plasma al 6% de los valores de bosutinib administrado solo con alimentos.

#### Inhibidores de Bomba de Protones (IBP):

Tenga precaución cuando el bosutinib se administre de manera concomitante con inhibidores de bomba de protones (IBP). Se deben considerar los antiácidos de acción corta como una alternativa a los IBP. Los momentos para la administración del bosutinib y los antiácidos deben ser diferentes (es decir, tomar el bosutinib por la mañana y los antiácidos por la noche) siempre que sea posible.

El bosutinib muestra una solubilidad acuosa *in vitro* dependiente del pH. Cuando se administró una dosis oral única de bosutinib (400 mg) de forma simultánea con dosis orales múltiples de lansoprazol (60 mg) en un estudio de 24 sujetos sanos en ayunas, la  $C_{máx}$  y el ABC de bosutinib disminuyeron al 54% y al 74%, respectivamente, de los valores observados cuando el bosutinib (400 mg) se administró solo.

#### Efectos del bosutinib sobre otros medicamentos:

En un estudio realizado en 27 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 500 mg de bosutinib de forma simultánea con una dosis única de 150 mg de mesilato de dabigatrán etexilato (un sustrato de la glucoproteína P [P-gp]), el bosutinib no aumentó la  $C_{máx}$  ni el ABC del dabigatrán en plasma, en comparación con la administración de mesilato de dabigatrán etexilato con alimentos. Los resultados del estudio indican que el bosutinib no es un inhibidor de P-gp clínico.

Un estudio *in vitro* indica que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inducción por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Los estudios *in vitro* indican que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inhibición por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5.

#### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con alimentos. En los ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró.

Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

#### Ajustes de la dosis:

En el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2 de pacientes adultos con leucemia Ph+ que presentaron resistencia o intolerancia a tratamientos previos, se permitió un aumento escalonado de la dosis a 600 mg una vez al día, junto con alimentos (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis

**Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis**

Indicación	Circunstancias para el aumento escalonado de la dosis
Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fracaso en lograr una respuesta hematológica completa (RHC) luego de un mínimo de 8 semanas de tratamiento.</li> <li>- <i>Fracaso en lograr una respuesta citogenética completa (RCgC) luego de un mínimo de 12 semanas de tratamiento.</i></li> <li>- Pacientes que no presentaron reacciones adversas severas (de Grado 3 o mayores).</li> </ul>

**Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas:**

**Ajustes de dosis en función de reacciones adversas no hematológicas:**

**Transaminasas hepáticas elevadas:** Si se producen elevaciones en las transaminasas hepáticas  $>5 \times$  límite superior normal (LSN), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta la recuperación a  $\leq 2,5 \times$  LSN y puede retomarse en dosis de 400 mg una vez por día a partir de entonces. Si la recuperación toma más de 4 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bosutinib. Si se producen elevaciones en las transaminasas  $\geq 3 \times$  LSN de manera concurrente con elevaciones en la bilirrubina  $>2 \times$  LSN y niveles de fosfatasa alcalina  $<2 \times$  LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib.

**Diarrea:** Para diarrea de grado 3 o 4<sup>2</sup>, (incremento  $\geq 7$  heces/día con respecto al periodo inicial/pretratamiento), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib y puede reanudarse con 400 mg una vez por día tras la recuperación al grado  $\leq 1$

Si se desarrolla otra toxicidad no hematológica moderada o severa de importancia clínica, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib, y puede retomarse con una dosis diaria de 400 mg una vez por día luego de que la toxicidad se haya resuelto. Si fuera clínicamente apropiado, se debe considerar volver a aumentar de manera escalonada la dosis a 500 mg una vez por día.

**Ajustes de la dosis en función de reacciones adversas hematológicas:**

<sup>2</sup> Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (versión 3)

Se recomienda reducir las dosis en casos de trombocitopenia y neutropenia severa o persistente según se describe a continuación. En caso de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente, es posible que sea necesario interrumpir y/o reducir las dosis (Tabla 2).

Tabla 2. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia

ANC <sup>a</sup> <1,0 × 10 <sup>9</sup> /L  y/o	Suspenda el tratamiento con bosutinib hasta que el ANC ≥1,0 × 10 <sup>9</sup> /L y las plaquetas ≥50 × 10 <sup>9</sup> /L.
Plaquetas <50 × 10 <sup>9</sup> /L	Reanude el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante >2 semanas, reduzca la dosis en 100 mg y reanude el tratamiento.
	Si vuelve a presentarse alguna de estas citopenias, reduzca la dosis en 100 mg y retome el tratamiento.
	No se han evaluado dosis menores a 300 mg/día.

<sup>a</sup> Recuento absoluto de neutrófilos

#### Población pediátrica:

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

#### Administración en pacientes con deterioro hepático:

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg por día. Según el modelo farmacocinético, se pronostica que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con deterioro hepático dará como resultado un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que reciben 500 mg por día.

#### Administración a pacientes con deterioro renal:

En pacientes con deterioro renal moderado (eliminación de creatinina [CrCl] de 30 a 50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 400 mg por día con alimentos.

En pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos.

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes o severas y exhiban lo siguiente:

- Una respuesta hematológica subóptima en la semana 8.
- Una respuesta citogenética subóptima en la semana 12.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto basados en CDS versión 9.0 de 4 de Junio de 2015 y la Información para prescribir basados en CDS versión 9.0 de 4 de Junio de 2015, para el producto de la referencia.

En cuanto a la solicitud para declarar el principio activo bosutinib como nueva entidad química, la Sala recomienda negarlo, a la luz del Decreto 2085 de 2002, por cuanto este principio activo se incluyó en Normas Farmacológicas en el concepto 3.1.1.3.

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

### 3.1.1.9. PRALUENT®

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

Composición:

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

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

Acta No. 28 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

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

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

Forma farmacéutica: Solución para Inyección

Presentaciones:

Jeringas prellenadas de 75mg y 150 mg

Lapicero prellenado de 75mg y 150 mg

Indicaciones:

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

- Hiperlipidemia Primaria

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

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes

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

## Precauciones y Advertencias:

### Precauciones:

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

### Reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

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

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

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

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

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

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

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

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

\* Incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor, hematoma

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

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

Reacciones alérgicas generales:

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

Valores de LDL-C  $<25$  mg/dL:

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

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

#### Eventos cardiovasculares (CV):

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

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

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

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

#### Mortalidad por todas las causas:

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

#### Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA):

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

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

Interacciones:

Efectos de alirocumab sobre otros medicamentos:

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

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

Efectos de otros medicamentos sobre el alirocumab:

Las estatinas y otras terapias modificadoras de lípidos son conocidas por aumentar la producción de PCSK9, la proteína específica que inhibe el alirocumab. Debido a que un componente de la depuración de alirocumab es mediado por el objetivo terapéutico, una elevación del objetivo terapéutico podría llevar a la reducción de la exposición al

alirocumab. Sin embargo, este efecto no afecta a la duración de la eficacia cuando alirocumab se administra cada dos semanas.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### General

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

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

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

#### Poblaciones especiales:

##### Pacientes pediátricos:

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

##### Ancianos:

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

##### Insuficiencia hepática:

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

##### Insuficiencia renal:

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

##### Peso Corporal:

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

#### Administración:

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

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

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

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

Vía de Administración: Inyección subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

### 3.1.1.10. SATIVEX®

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

Composición:

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

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

Forma farmacéutica:

Solución para pulverización bucal.

Solución de color amarillo/marrón en envase pulverizador.

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

Contraindicaciones:

Sativex está contraindicado en pacientes:

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

Se han observado alteraciones en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial. Se han observado episodios de desvanecimientos con el uso de Sativex<sup>®</sup>. No se recomienda el uso de Sativex<sup>®</sup> en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Sin embargo, tras la administración de hasta 18

pulverizaciones dos veces al día de Sativex<sup>®</sup> en voluntarios sanos, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la duración de los intervalos QTc, PR o QRS, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial.

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

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

También se han notificado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse una relación causal entre la administración de Sativex<sup>®</sup> y la ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Sativex<sup>®</sup> y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

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

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

Existe riesgo de que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para mantener la postura o la marcha. Además de un mayor riesgo de sufrir caídas, las reacciones adversas de Sativex<sup>®</sup> sobre el SNC, especialmente en pacientes ancianos, podrían afectar a diversos aspectos de la seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

A pesar de que existe un riesgo teórico de que pueda producirse un efecto aditivo con relajantes musculares como el baclofeno y las benzodiazepinas, aumentando así el riesgo de caídas, dicho efecto no se ha observado en los ensayos clínicos con Sativex<sup>®</sup>. No obstante, conviene advertir a los pacientes de esta posibilidad.

Aunque no se han observado efectos en la fertilidad, los resultados de estudios independientes realizados con animales indican que los cannabinoides afectan a la espermatogénesis. Las pacientes en edad fértil y los pacientes varones que tengan una

pareja en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento y durante tres meses después de su interrupción.

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

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

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

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

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

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

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

**Reacciones adversas:**

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

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

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		anorexia (incluyendo apetito disminuido), aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos		depresión, desorientación, disociación, estado de ánimo eufórico	alucinación (no especificadas, auditivas, visuales), ilusiones, paranoia, ideación suicida, percepción delirante*
Trastornos del sistema nervioso	mareos	amnesia, alteración del equilibrio, alteración de la atención, disartria, disgeusia, letargia, alteración de la memoria, somnolencia	síncope
Trastornos oculares		visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares			hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			irritación de garganta

Trastornos gastrointestinales		estreñimiento, diarrea, boca seca, glosodinia, ulceración de la boca, náuseas, molestias en la boca, dolor bucal, vómitos	dolor abdominal (superior), cambio de color de la mucosa oral*, alteración oral, exfoliación de la mucosa oral*, estomatitis, cambio de color de los dientes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	dolor en la zona de aplicación, astenia, sensación anormal, sensación de embriaguez, malestar general	irritación en la zona de aplicación
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		caída	

#### Interacciones:

Los dos componentes principales de Sativex, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P<sub>450</sub>.

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

En un estudio *in vitro* con THC de origen vegetal y CBD de origen vegetal 1:1% (v/v), no se observó ninguna inducción relevante de enzimas del citocromo P<sub>450</sub> para las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 en hepatocitos humanos a dosis de hasta 1  $\mu$ M (314 ng/ml).

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

Tras el tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina, se observaron reducciones en la C<sub>máx.</sub> y el AUC del THC (reducción del 40% y el 20%, respectivamente), su principal metabolito (reducción del 85% y el 87%, respectivamente) y el CBD (reducción del 50% y el 60%, respectivamente). Por lo tanto, en la medida de lo posible, debe evitarse el tratamiento farmacológico concomitante con inductores enzimáticos potentes

(p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan). En caso de que se considere necesario, se recomienda un nuevo ajuste de la dosis de forma escrupulosa, sobre todo en las dos semanas posteriores a la discontinuación del tratamiento con el inductor.

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

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

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

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Adultos:

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

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

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

##### Período de ajuste de la dosis:

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

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

Día	Número de pulverizaciones por la mañana	Número de pulverizaciones por la noche	(Número total de pulverizaciones al día)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

**Período de mantenimiento:**

Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada. La dosis media en ensayos clínicos con pacientes con esclerosis múltiple es de ocho pulverizaciones al día. Una vez alcanzada la dosis óptima, los pacientes pueden distribuir las pulverizaciones a lo largo del día según su respuesta y tolerabilidad individuales. Puede ser apropiado volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del

estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día.

#### Evaluación por parte del médico:

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

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

#### Niños o adolescente:

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

#### Ancianos:

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa:

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

#### Vía de Administración: Oral

#### Condición de Venta: Control especial

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

- Evaluación farmacológica
- Prospecto Revisión versión Marzo 2014
- Resumen de las características del producto versión Marzo 2014

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

### 3.1.1.11. CERDELGA®

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

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

Forma farmacéutica: Cápsula

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

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

Precauciones y Advertencias:

General

Interacciones farmacológicas

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

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

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

Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes:

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

Pruebas de laboratorio útiles para controlar a los pacientes:

Ninguna

Efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria pesada:

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

**Incompatibilidades farmacéuticas:**

Se desconocen

**Pruebas de laboratorio/fármacos:**

Se desconocen

**Embarazo y lactancia:**

**Embarazo**

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

**Trabajo de parto y parto:**

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

**Lactancia:**

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

**Uso en poblaciones específicas:**

**Uso geriátrico:**

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

**Uso pediátrico:**

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

**Uso en pacientes con deterioro de la función hepática:**

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

**Uso en pacientes con deterioro de la función renal:**

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

Uso en metabolizadores ultrarrápidos (MUR) e indeterminados:

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

Uso en metabolizadores lentos (ML):

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

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

304

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

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

Interacciones:

#### Interacciones farmacológicas

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

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

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

Interacciones:

Interacción farmacológica:

Posibles efectos de otros fármacos en Cerdelga

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

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

#### Inhibidores de CYP2D6:

##### En MI y MR:

Después de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con paroxetina, un inhibidor fuerte de CYP2D6, provocó un aumento 7,3 y 8,9 veces superior en la  $C_{máx}$  y el AUC<sub>0-12</sub> de eliglustat, respectivamente. Debe considerarse una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día cuando se usa un inhibidor fuerte de CYP2D6 (p. ej., fluoxetina, quinidina) en forma concomitante en MI y MR.

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

#### Inhibidores de CYP3A:

##### En MI y MR:

Luego de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A y

P-gp, provocó aumentos de 3,8 y 4,3 veces la  $C_{máx}$  y el AUC<sub>0-12</sub> de eliglustat, respectivamente; se esperarían efectos similares con otros inhibidores fuertes de CYP3A (p. ej., claritromicina, itraconazol). Se prevé que los inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., eritromicina, fluconazol) aumentarían hasta 3 veces aproximadamente la exposición a eliglustat. Se debe proceder con cautela con los inhibidores fuertes y moderados de CYP3A en MI y MR.

##### En ML:

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A aumentará la  $C_{máx}$  y el AUC<sub>0-24</sub> de

eliglustat 4,3 y 6,2 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte de CYP3A con Cerdelga está contraindicado en ML.

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A aumentará la  $C_{máx}$  y el AUC<sub>0-24</sub> de eliglustat 2,4 y 3,0 veces, respectivamente. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado de CYP3A con Cerdelga en ML.

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

Inhibidores de CYP2D6 utilizados simultáneamente con inhibidores de CYP3A:

En MI y MR:

Con una dosis de eliglustat de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP2D6 e inhibidores fuertes o moderados de CYP3A aumentará la  $C_{máx}$  y el AUC<sub>0-12</sub> hasta 17 y 25 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A está contraindicado en MI y MR.

En todos los pacientes:

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

Inductores fuertes de CYP3A:

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

Posibles efectos de cerdelga en otros fármacos:

Cerdelga es un inhibidor de P-gp y CYP2D6 in vitro.

Sustratos de P-gp:

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

#### Sustratos de CYP2D6:

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

#### Interacción entre el fármaco y los alimentos:

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

#### Dosificación y Grupo Etario:

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

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

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

#### Vía de Administración: Oral

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

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

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

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

### 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

#### 3.8.1. NIULIVA 250® UI/mL

Expediente : 20075627  
 Radicado : 2014041688/2014125880/2015122731/2015127298  
 Fecha : 2014/09/30 y 2015/09/25  
 Fabricante : Instituto Grifols, S.A.  
 Interesado : Grifols Colombia LTDA

Composición: Cada mL contiene inmunoglobulina humana anti hepatitis B 250 UI.

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Presentaciones comerciales: Niuliva 600 UI/2,4 ml  
 Niuliva 1.000 UI/4 ml  
 Niuliva 5.000 UI/20 ml  
 Niuliva 10.000 UI/40 ml

Indicaciones: Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B después de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B durante la fase de mantenimiento en pacientes no replicadores.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

- En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo personas cuya vacunación es incompleta o desconocida).
- En pacientes en hemodiálisis, hasta que la vacunación se haga efectiva.
- En recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.

En sujetos que no presentaron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que requieren una prevención continua dado el continuo riesgo de ser infectados por hepatitis B

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas

### Precauciones y advertencias:

- Sorbitol:

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

En recién nacidos y niños hasta el periodo de destete, la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada todavía y la administración de Niuliva puede desencadenar efectos graves. Cuando se considera apropiado el tratamiento a recién nacidos y niños (especialmente hasta el periodo de destete), se debe ejercer con mucha precaución antes y durante la administración de Niuliva debido a la cantidad de sorbitol que contiene el producto. Esto es especialmente importante cuando se necesita administrar más de una dosis para conseguir el título de anticuerpos de protección.

Para todos los pacientes, en el caso de que se hubiera administrado incorrectamente y se sospeche de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y a estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

Se han asociado complicaciones tromboembólicas al uso de IgIV normal. Por lo tanto, se recomienda precaución especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico.

Frecuentemente deben monitorizarse los niveles de anticuerpos anti-HBs séricos de los pacientes regularmente.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. Debe seguirse minuciosamente la velocidad de perfusión indicada en “4.10. Dosificación y grupo etario”. Los pacientes deben ser rigurosamente monitorizados y estar bajo control médico por si apareciera algún síntoma durante la perfusión.

Algunas reacciones adversas pueden ocurrir con más frecuencia:

- En el caso de velocidad de perfusión elevada.
- En pacientes con hipo- o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.

Se han notificado casos de fallo renal agudo en pacientes sometidos a terapia con IgIV, especialmente en pacientes con predisposición a un fallo renal agudo o aquéllos que presentan insuficiencia renal. Se aconseja controlar la función renal antes de la administración de Niuliva y a intervalos adecuados después de la administración. En caso de insuficiencia renal, se determinará según juicio clínico si la velocidad de perfusión de Niuliva debe reducirse o suspenderse.

Tras la administración de IgIV se han notificado casos de lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI). Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados por si aparecieran reacciones adversas pulmonares.

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes. Los pacientes deben estar informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea, urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxia. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Niuliva contiene una pequeña cantidad de IgA. Los individuos con deficiencia de IgA tienen posibilidades de desarrollar anticuerpos anti-IgA y pueden sufrir reacciones anafilácticas tras la administración de hemoderivados que contengan IgA. El médico debe sopesar el beneficio del tratamiento con Niuliva frente a los riesgos potenciales de reacciones de hipersensibilidad.

De forma poco frecuente, la inmunoglobulina humana antihepatitis B puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que previamente han tolerado el tratamiento con inmunoglobulina.

Ante la sospecha de reacción alérgica o anafiláctica se suspenderá inmediatamente la perfusión. En caso de shock, deberán seguirse los protocolos médicos actuales para su tratamiento.

Se ha notificado un síndrome de meningitis aséptica asociado al tratamiento con IgIV. La interrupción del tratamiento con IgIV ha hecho remitir el síndrome en unos días y sin secuelas. El síndrome suele aparecer desde varias horas a 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios de líquido cefalorraquídeo suelen revelar pleocitosis con varios miles de células por mm<sup>3</sup>, principalmente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteína con varios cientos de mg/dl. Este síndrome puede darse con más frecuencia asociado a altas dosis de Niuliva (10.000 UI/kg)

Los productos con IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos, pudiendo actuar como hemolisinas e inducir a la aglutinación in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulinas, causando una reacción antiglobulina directa positiva (test de Coombs) y, en raras ocasiones, una hemólisis. La anemia hemolítica puede

desarrollarse tras el tratamiento con IgIV debido a una mayor captación de glóbulos rojos. Los pacientes que reciben IgIV deben ser monitorizados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse tras un tratamiento con altas dosis de Niuliva.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos tales como el VIH, el VHB y el VHC, y para el virus no envuelto VHA. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume así mismo que el contenido de anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Es altamente recomendable que cada vez que se administre Niuliva a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y n° de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote de producto.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Ocasionalmente pueden presentarse reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y ligero dolor de espalda.

Raramente, la inmunoglobulina humana puede ocasionar una caída repentina de la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha demostrado hipersensibilidad en administraciones previas.

Tras la administración de inmunoglobulina humana se han observado casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica/hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas pasajeras.

Se han observado incrementos del nivel de creatinina en suero y/o fallo renal agudo.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

Tabla de las reacciones adversas:

La siguiente tabla sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con los siguientes criterios:

- Muy frecuentes (>1/10)
- Frecuentes (>1/100, <1/10)
- Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)
- Raras (>1/10.000, <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Frecuencia de reacciones adversas (RA) en estudios clínicos con Niuliva.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Sequedad bucal	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Poco frecuente

Población pediátrica:

En los estudios clínicos previos o actuales realizados con Niuliva no se incluyeron niños. Se espera que las mismas reacciones adversas mencionadas para los adultos puedan observarse en la población pediátrica

Interacciones:

La administración de inmunoglobulina puede interferir con el desarrollo de la respuesta inmune a vacunas con virus vivos atenuados tales como rubéola, paperas, sarampión y varicela durante un periodo de hasta 3 meses. Después de la administración de este producto, se debe dejar transcurrir un periodo de por lo menos 3 meses antes de administrar vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana antihepatitis B debe ser administrada tres o cuatro semanas después de la vacunación con tales vacunas de virus vivos atenuados; en el caso que la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B sea necesaria dentro de las tres o cuatro semanas después de la vacunación, una revacunación deberá realizarse tres meses después de la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B.

Interferencia con pruebas serológicas:

Tras la inyección de inmunoglobulina pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

La transmisión pasiva de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios, como A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos de glóbulos rojos, por ejemplo el test de antiglobulina (test de Coombs)

Dosificación y grupo etario: Posología

Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B después de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B durante la fase de mantenimiento en pacientes no replicadores:

En adultos:

2.000 - 10.000 UI/mes para mantener unos niveles de anticuerpos por encima de 100 - 150 UI/l en pacientes ADN-VHB negativos.

En niños:

La posología deberá ser ajustada en función de la superficie corporal, en base a 10.000 UI/1,73 m<sup>2</sup>.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

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

Por lo menos 500 UI, dependiendo de la intensidad de la exposición, tan pronto como sea posible después de la exposición, y preferiblemente entre 24 - 72 horas.

- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:

8-12 UI/kg con un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta la seroconversión después de la vacunación.

- Prevención de la hepatitis B en recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B, en el nacimiento o tan pronto como sea posible después del nacimiento:

30-100 UI/kg. La administración de inmunoglobulina antihepatitis B puede repetirse hasta la seroconversión después de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B está fuertemente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede administrarse el mismo día que la inmunoglobulina humana antihepatitis B, aunque en sitios diferentes.

En sujetos que no presentaron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que requieren una prevención continua, puede considerarse la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños cada 2 meses; el título de anticuerpos protectores mínimo se considera 10 mUI/ml.

Vía de administración: Intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2015031869., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada incluyendo la caracterización, datos de pureza, proceso de fabricación e información de inmunogenicidad, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada mL contiene inmunoglobulina humana anti hepatitis B 250 UI.

**Forma farmacéutica:** Solución para perfusión

**Presentaciones comerciales:** Niuliva 600 UI/2,4 ml  
 Niuliva 1.000 UI/4 ml  
 Niuliva 5.000 UI/20 ml  
 Niuliva 10.000 UI/40 ml

**Indicaciones:** Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B después de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B durante la fase de mantenimiento en pacientes no replicadores.

### Immunoprofilaxis de la hepatitis B:

- En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo personas cuya vacunación es incompleta o desconocida).
- En pacientes en hemodiálisis, hasta que la vacunación se haga efectiva.
- En recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.

En sujetos que no presentaron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que requieren una prevención continua dado el continuo riesgo de ser infectados por hepatitis B

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a alguno de los componentes.  
Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas

### Precauciones y advertencias:

- Sorbitol:

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

En recién nacidos y niños hasta el periodo de destete, la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada todavía y la administración de Niuliva puede desencadenar efectos graves. Cuando se considera apropiado el tratamiento a recién nacidos y niños (especialmente hasta el periodo de destete), se debe ejercer con mucha precaución antes y durante la administración de Niuliva debido a la cantidad de sorbitol que contiene el producto. Esto es especialmente importante cuando se necesita administrar más de una dosis para conseguir el título de anticuerpos de protección.

Para todos los pacientes, en el caso de que se hubiera administrado incorrectamente y se sospeche de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y a estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

Se han asociado complicaciones tromboembólicas al uso de IgIV normal. Por lo tanto, se recomienda precaución especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico.

Frecuentemente deben monitorizarse los niveles de anticuerpos anti-HBs séricos de los pacientes regularmente.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. Debe seguirse minuciosamente la velocidad de perfusión indicada en “4.10. Dosificación y grupo etario”. Los pacientes deben ser rigurosamente monitorizados y estar bajo control médico por si apareciera algún síntoma durante la perfusión.

Algunas reacciones adversas pueden ocurrir con más frecuencia:

- En el caso de velocidad de perfusión elevada.
- En pacientes con hipo- o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.

Se han notificado casos de fallo renal agudo en pacientes sometidos a terapia con IgIV, especialmente en pacientes con predisposición a un fallo renal agudo o aquéllos que presentan insuficiencia renal. Se aconseja controlar la función renal antes de la administración de Niuliva y a intervalos adecuados después de la administración. En caso de insuficiencia renal, se determinará según juicio clínico si la velocidad de perfusión de Niuliva debe reducirse o suspenderse.

Tras la administración de IgIV se han notificado casos de lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI). Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados por si aparecieran reacciones adversas pulmonares.

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes. Los pacientes deben estar informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea, urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxia. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Niuliva contiene una pequeña cantidad de IgA. Los individuos con deficiencia de IgA tienen posibilidades de desarrollar anticuerpos anti-IgA y pueden sufrir reacciones anafilácticas tras la administración de hemoderivados que contengan IgA. El médico debe sopesar el beneficio del tratamiento con Niuliva frente a los riesgos potenciales de reacciones de hipersensibilidad.

De forma poco frecuente, la inmunoglobulina humana antihepatitis B puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que previamente han tolerado el tratamiento con inmunoglobulina.

Ante la sospecha de reacción alérgica o anafiláctica se suspenderá inmediatamente la perfusión. En caso de shock, deberán seguirse los protocolos médicos actuales para su tratamiento.

Se ha notificado un síndrome de meningitis aséptica asociado al tratamiento con IgIV. La interrupción del tratamiento con IgIV ha hecho remitir el síndrome en unos días y sin secuelas. El síndrome suele aparecer desde varias horas a 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios de líquido cefalorraquídeo suelen revelar pleocitosis con varios miles de células por mm<sup>3</sup>, principalmente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteína con varios cientos de mg/dl. Este síndrome puede darse con más frecuencia asociado a altas dosis de Niuliva (10.000 UI/kg)

Los productos con IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos, pudiendo actuar como hemolisinas e inducir a la aglutinación in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulinas, causando una reacción antiglobulina directa positiva (test de Coombs) y, en raras ocasiones, una hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse tras el tratamiento con IgIV debido a una mayor captación de glóbulos rojos. Los pacientes que reciben IgIV deben ser monitorizados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse tras un tratamiento con altas dosis de Niuliva.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos tales como el VIH, el VHB y el VHC, y para el virus no envuelto VHA. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume así mismo que el

contenido de anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Es altamente recomendable que cada vez que se administre Niuliva a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y nº de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote de producto.

#### Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Ocasionalmente pueden presentarse reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y ligero dolor de espalda.

Raramente, la inmunoglobulina humana puede ocasionar una caída repentina de la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha demostrado hipersensibilidad en administraciones previas.

Tras la administración de inmunoglobulina humana se han observado casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica/hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas pasajeras.

Se han observado incrementos del nivel de creatinina en suero y/o fallo renal agudo.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

Tabla de las reacciones adversas:

La siguiente tabla sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con los siguientes criterios:

- Muy frecuentes (>1/10)
- Frecuentes (>1/100, <1/10)
- Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)
- Raras (>1/10.000, <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Frecuencia de reacciones adversas (RA) en estudios clínicos con Niuliva.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Sequedad bucal	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Poco frecuente

**Población pediátrica:**

En los estudios clínicos previos o actuales realizados con Niuliva no se incluyeron niños. Se espera que las mismas reacciones adversas mencionadas para los adultos puedan observarse en la población pediátrica

**Interacciones:**

La administración de inmunoglobulina puede interferir con el desarrollo de la respuesta inmune a vacunas con virus vivos atenuados tales como rubéola, paperas, sarampión y varicela durante un periodo de hasta 3 meses. Después de la administración de este producto, se debe dejar transcurrir un periodo de por lo menos 3 meses antes de administrar vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana antihepatitis B debe ser administrada tres o cuatro semanas después de la vacunación con tales vacunas de virus vivos atenuados; en el caso que la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B sea necesaria dentro de las tres o cuatro semanas después de la vacunación, una revacunación deberá realizarse tres meses después de la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B.

**Interferencia con pruebas serológicas:**

Tras la inyección de inmunoglobulina pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

La transmisión pasiva de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios, como A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos de glóbulos rojos, por ejemplo el test de antiglobulina (test de Coombs)

## Dosificación y grupo etario: Posología

**Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B después de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B durante la fase de mantenimiento en pacientes no replicadores:**

### En adultos:

**2.000 - 10.000 UI/mes para mantener unos niveles de anticuerpos por encima de 100 - 150 UI/l en pacientes ADN-VHB negativos.**

### En niños:

**La posología deberá ser ajustada en función de la superficie corporal, en base a 10.000 UI/1,73 m<sup>2</sup>.**

## Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

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

**Por lo menos 500 UI, dependiendo de la intensidad de la exposición, tan pronto como sea posible después de la exposición, y preferiblemente entre 24 - 72 horas.**

- **Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:**  
**8-12 UI/kg con un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta la seroconversión después de la vacunación.**
- **Prevención de la hepatitis B en recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B, en el nacimiento o tan pronto como sea posible después del nacimiento:**

**30-100 UI/kg. La administración de inmunoglobulina antihepatitis B puede repetirse hasta la seroconversión después de la vacunación.**

**En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B está fuertemente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede administrarse el mismo día que la inmunoglobulina humana antihepatitis B, aunque en sitios diferentes.**

**En sujetos que no presentaron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que requieren una prevención continua, puede considerarse la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños cada 2 meses; el título de anticuerpos protectores mínimo se considera 10 mUI/ml.**

Vía de administración: Intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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.

### 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

**3.9.01.** El 13 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015150767 del 12 de Noviembre de 2015 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada por la empresa AUDIFARMA S.A. se encuentra que existe una aprobación vigente de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para la empresa STRENUUS MARKETING SAS que solicito el producto previamente. Por lo tanto, no procede autorización adicional para el uso del producto en este caso particular.

**3.9.02.** El 17 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015149255 del 10 de Noviembre de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Cloruro de potasio 20 meq.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar la razón de solicitar tratamiento en noviembre de 2015, si se autorizó a la empresa importadora el tratamiento para seis meses desde septiembre de 2015, hasta inicio de mes de marzo de 2016, además adjuntaron soportes clínicos de hace más de dos meses en esta solicitud.

**3.9.03.** El 01 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015141633 del 26 de Octubre de 2015 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500 UI/ 5 mL.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de los tratamientos recibidos, duración, dosis y resultados a pesar de los cuales la paciente no ha presentado mejoría, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.04.** El 17 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015149213 del 10 de Noviembre de 2015 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Regorafenib 40 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia que se han agotado las alternativas terapéuticas disponibles, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular.

**3.9.05.** El 17 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015150976 del 12 de Noviembre de 2015 allegado por BR Pharma International S.A Para el producto Lomitapide 20 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada se evidencia tolerancia y respuesta adecuada al tratamiento, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificada la continuidad del uso del producto solicitado en este caso en particular.

**3.9.06.** El 17 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015150968 del 12 de Noviembre de 2015 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S Para el producto Blinatumomab (BLINCYTO 35 mcg/vial polvo liofilizado)

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere informe sobre evolución y monitorización. Se recuerda el reporte obligatorio al INVIMA de los eventos adversos relacionados con el uso del medicamento.

**3.9.07.** El 18 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante radicado de Correspondencia 15121126 el 12 de Noviembre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015137294 del 16 de Octubre de 2015 allegado por Bristol Myers de Colombia Para el producto Opdivo (Nivolumab) solución inyectable 100 mg /10 ml.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de las contraindicaciones del paciente para el uso de otras alternativas terapéuticas, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.08.** El 18 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correo electrónico solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015142626 del 28 de Octubre de 2015 allegado por Tecnofarma S.A Para el producto Enzalutamida capsulas 40 mg.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar la justificación, requerida para no usar medicamentos con registro sanitario vigente

para cáncer de Próstata con metástasis de acuerdo a lo descrito en la Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata del Ministerio de Salud y protección Social e Instituto nacional de Cancerología. Por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso

**3.9.09.** El 18 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015151748 del 13 de Noviembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Iclusig (Ponatinib) 45 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar esta nueva solicitud, frente a que tienen la autorización 2015000753 de 180 tabletas del medicamento Ponatinib, mientras en la historia clínica hablan de inicio en Junio y últimas entregas en agosto de 2015.

**3.9.10.** El 18 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015151199 del 13 de Noviembre de 2015 allegado por Tecnofarma S.A Para el producto Pomalyst (Pomalidomida) 4 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.11.** El 19 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correo electrónico solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015134921 del 13 de Octubre de 2015 allegado por Audifarma S.A Para el producto Levotiroxina sódica 500 mcg, polvo liofilizado.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, aclarando las características del producto solicitado y los resultados obtenidos, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.12.** El 20 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015152469 del 17 de Noviembre de 2015 allegado por Audifarma S.A Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa hallazgos del examen físico, frecuencia, intensidad y tipo de crisis del angioedema, durante el periodo en que se utilizó el medicamento que se ha venido autorizando desde hace más de un año.

**3.9.13.** El 20 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015152464 del 17 de Noviembre de 2015 allegado por Audifarma S.A Para el producto Levotiroxina Ampolla x 500 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

**3.9.14.** El 20 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación allegado por Nutricia Colombia LTDA con el radicado 2015152562 del 17/11/2015 para el producto Dieta libre de aminoácidos, metionina, valina e isoleucina. Lata x 500 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia adecuada tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior

**la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.**

**3.9.15.** El 20 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015152891 del 18 de Noviembre de 2015 allegado por Selig de Colombia S.A Para el producto Trodat - 1 Tropano 60 mcg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.16.** El 20 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015153432 del 18 de Noviembre de 2015 allegado por Pfizer S.A.S / Aristizabal y Jiménez Abogados Para el producto Crizotinib 250 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación de la historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante sobre los criterios clínicos o paraclínicos que contraindiquen el o uso de Anticuerpos monoclonales, Análogos del ácido fólico y se describan los resultados del uso de Compuestos del platino y Taxano

**3.9.17.** El 20 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015153142 del 18 de Noviembre de 2015 allegado por Audifarma S.A Para el producto Inhibidor c1 esterasa 500 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la historia clínica (legible e institucional), realizada por el médico tratante donde se describa fecha de atención, edad de la paciente,

antecedentes familiares y personales, hallazgos del examen físico, frecuencia, intensidad y tipo de crisis del angioedema durante el periodo en que ha utilizado el medicamento solicitado, copia de paraclínicos que soportan el diagnóstico, resultados con el Icatibant. La fórmula médica debe ajustarse a lo estipulado en el Decreto 2200/2005

**3.9.18.** El 20 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015153377 del 18 de Noviembre de 2015 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A Para el producto Nivolumab solución inyectable 100mg / 10 ml.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.19.** El 20 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015153229 del 18 de Noviembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Asparaginasa pegilada 3750 UI / vial x 5 ml.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la evidencia del reporte al Programa Nacional de Farmacovigilancia. (Resolución 1403/2007). Para realizar el reporte consultar: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Adicionalmente adjuntar la copia legible del documento de identidad

**3.9.20.** El 20 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir

concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015153381 del 18 de Noviembre de 2015 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A Para el producto Nivolumab solución inyectable 100mg / 10 ml.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.21.** El 20 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante radicado de Correspondencia 15121986 el 17 de Noviembre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015138069 del 22 de Octubre de 2015 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A Para el producto Opdivo (Nivolumab) solución inyectable 100 mg / 10 ml.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ya que las razones expuestas para no usar las alternativas disponibles en el país, no fueron soportadas con evidencia científica y no coinciden con las indicaciones que ha autorizado el INVIMA para el manejo del cáncer de Pulmón de célula no pequeña. Por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.22.** El 20 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante radicado de Correspondencia 15122385 el 18 de Noviembre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015143582 del 29 de Octubre de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S Para el producto Pirfenidona tableta 200 mg.

**CONCEPTO.** Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que dieron respuesta satisfactoria al requerimiento al descartar la pneumoconiosis y

**soportar que el paciente cumple con los criterios del uso del medicamento solicitado, que aún no se encuentra en el mercado, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular.**

**3.9.23.** El 20 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015153227 del 18 de Noviembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Asparaginasa pegilada 3750 UI / vial x 5 ml.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la evidencia del reporte al Programa Nacional de Farmacovigilancia. (Resolución 1403/2007). Para realizar el reporte consultar: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

**3.9.24.** El 24 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015153037 del 18 de Noviembre de 2015 allegado por Janssen Cilag S.A Para el producto Ibrutinib® (Imbruvica) capsula 140 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan en forma explícita los beneficios obtenidos con el uso del medicamento autorizado y se realice ampliación de la información sobre la modificación de la dosificación del medicamento solicitado.

**3.9.25.** El 24 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015153862 del 19 de Noviembre de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S Para el producto Asparaginasa pegilada 3750 UI.

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

interesado debe allegar la evidencia del reporte al Programa Nacional de Farmacovigilancia. (Resolución 1403/2007). Para realizar el reporte consultar: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

**3.9.26.** El 24 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015154044 del 19 de Noviembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Triexifenidilo 5 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa en forma explícita los beneficios obtenidos con el uso del medicamento autorizado por el INVIMA y la descripción de hallazgos relevantes al examen físico.

**3.9.27.** El 27 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015155727 del 23 de Noviembre de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S Para el producto Cloruro de potasio 20 meq

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Para solicitudes de continuidad se recomienda reportar la tolerancia y los resultados obtenidos con el uso del medicamento autorizado. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.28.** El 27 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir

concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015155516 del 30 de Noviembre de 2015 allegado por Tecnofarma S.A Para el producto Enzalutamida capsulas 40 mg.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, dada su comorbilidad, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.29.** El 27 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015154677 del 20 de Noviembre de 2015 allegado por Impotrans Radiactivos Ltda. Para el producto 177Lu-Cloruro de lutecio en 0.05 M HCL.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que el medicamento solicitado se encuentra en el listado de Medicamentos Vitales No disponibles, la HC está desactualizada (De hace 7 meses) por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la Dirección de Operaciones Sanitarias continuara con el procedimiento, dado que la sala incluyó este medicamento en el listado ya mencionado.

**3.9.30.** El 27 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015155519 del 23 de Noviembre de 2015 allegado por Tecnofar |1/ma S.A Para el producto Enzalutamida 40 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.31.** El 27 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015155643 del 23 de Noviembre de 2015 allegado por Biomedical Pharma Ltda Para el producto Cidofovir 375mg/5 ml.

**CONCEPTO.** Luego de revisada la documentación allegada, se evidencia paciente inmunodeprimido con infección viral sin respuesta a alternativas terapéuticas disponibles. En virtud a lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra suficientemente justificado el uso de los medicamentos solicitados para este caso en particular, monitorizando función renal e informando oportunamente al INVIMA sobre las reacciones adversas asociadas al uso de estos medicamentos.

**3.9.32.** El 27 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015155642 del 23 de Noviembre de 2015 allegada por Metabólica S.A.S Para el producto (Cyto- b 7) Biotina insípida Concentrada 5 mg/ml.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, actualizada (envían soportes de hace tres meses) e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan los beneficios obtenidos con el uso del medicamento autorizado. La prescripción médica debe ajustarse a lo estipulado en el Decreto 2200/2005

**3.9.33.** El 27 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015155724 del 25 de Noviembre de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S Para el producto Asparaginasa Pegilada 37500 UI

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda revisar el enlace para reporte de

**eventos adversos a medicamentos: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos**

**3.9.34.** El 01 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015153227 del 18 de Noviembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Asparaginasa pegilada 3750 UI / vial x 5 ml.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, adjuntando el reporte de la RAM al programa Nacional de Farmacovigilancia, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.35.** El 01 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015153229 del 18 de Noviembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Asparaginasa pegilada 3750 UI / vial x 5 ml.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, adjuntando el reporte de la RAM al programa Nacional de Farmacovigilancia, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.36.** El 27 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015156898 del 27 de noviembre de 2015 allegado por H.B Human Bioscience Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la

**Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.**

**3.9.37.** El 27 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015156897 del 30 de Noviembre de 2015 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S Para el producto Daunorubicina liposomal 50 mg /vial.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación de la información clínica y paraclínica que soporte el no uso de los medicamentos disponibles en el país: vinblastina, interferón alfa-2b, interferón alfa-2a, docetaxel, dactinomicina.

**3.9.38.** El 27 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015156895 del 30 de Noviembre de 2015 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S Para el producto Daunorubicina liposomal 50 mg /vial.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.39.** El 27 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015157154 del 25 de Noviembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Pembrolizumab 50 mg

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

interesado debe ampliar la información acerca de los criterios clínicos para no usar las alternativas disponibles en el país para Carcinoma de Pulmón de célula pequeña (como por ejemplo Epirubicina, Ifosfamida, Irinotecan, Vincristina, Vinorelbina) y adjuntar la evidencia científica robusta que soporte el uso del Pembrolizumab en Carcinoma de Pulmón de Células pequeñas

**3.9.40.** El 27 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015156841 del 25 de noviembre de 2015 allegado por Cruz Roja y Hospital Infantil Universitario Rafael Henao Toro Para el producto Picibanil Ok- 432

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

- Carta de solicitud con documento de identidad correcto ya que registran el serial del registro civil y no el NUI (Número único de identificación)
- Precisar quién es el importador
- Prescripción Médica de acuerdo a lo contemplado en el Decreto 2200/2005 (no trae concentración, ni dosis...)
- Historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa manejo que ha recibido el paciente y copia de paraclínicos
- Evidencia científica robusta que soporte la seguridad y eficacia del medicamento solicitado

**3.9.41.** El 27 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015156509 del 24 de Noviembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Ubiquinol Liposomal suspensión oral 100 mg/ ml.

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

- Soportar con evidencia científica robusta la eficacia y seguridad del uso de este producto en paciente menor de edad con síndrome convulsivo en estudio

- **Copia de paraclínicos que soportan el diagnóstico de enfermedad mitocondrial y revisión de la literatura científica robusta que documente los beneficios (eficacia) y la seguridad del manejo con el producto solicitado.**

**3.9.42.** El 27 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correo electrónico el 18 de Noviembre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015123966 del 21 de noviembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Demeclociclina 300 mg.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de los tratamientos que ha recibido el paciente con sus resultados y plan de manejo, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.43.** El 30 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correo electrónico el 04 de Noviembre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015142744 del 28 de Octubre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Cloruro de potasio 20 meq (klor m20).

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, actualizando la Historia Clínica de la paciente, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Para solicitudes de continuidad se requiere información de la tolerancia y los beneficios explícitos obtenidos con el uso del medicamento autorizado.

**3.9.44.** El 30 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correo electrónico el 13 de Noviembre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015148925 del 28 de Octubre de 2015 allegado por Tecnofarma S.A.S Para el producto Enzalutamida capsulas 40 mg.

**CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información relacionada con el uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el mercado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular**

**3.9.45.** El 30 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correspondencia 15126491 el 27 de Noviembre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015136311 del 15 de Octubre de 2015 allegado por Vitalchem de Colombia S.A Para el producto Ataluren 250 mg/ Sachet 480.

**CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que existe autorización vigente del medicamento solicitado, que ya fue aprobada por la Comisión revisora para el manejo de la patología con que cursa el paciente y que está pendiente por entregar por su actual administradora de planes de beneficios (tratamiento fue autorizado para seis meses y han utilizado tratamiento de dos meses), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora niega la actual solicitud**

**3.9.46.** El 01 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015158981 del 01 de Diciembre de 2015 allegado por Metabólica S.A.S Para los productos CYTO Q® UBIQUINOL LIPOSOMAL, CYTOTINE®, CREATINA MONOHIDRATO, CYTOSE® D-RIBOSA, CYTO-B2 ®RIBOFLAVINA MICROENCAPSULADO, CYTO B7® BIOTINA INSIPIDA CONCENTRADA

**CONCEPTO. Revisada la información allegada por médico tratante, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta del menor, con el uso de los productos solicitados, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está**

suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular que requiere monitoreo con pruebas objetivas, de la tolerancia y los resultados atribuibles a los productos autorizados que se informaran al INVIMA.

**3.9.47.** El 01 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015158841 del 27 de noviembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Keytruda - Pembrolizumab 50 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información sobre el uso del medicamento autorizado desde noviembre 17/2015 y precisar para esta nueva solicitud, las cantidades prescritas, pues no coincide lo descrito entre la fórmula, la historia clínica y la carta de solicitud.

**3.9.48.** El 01 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015149246 del 10 de Noviembre de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing para el producto Ledipasvir 90 mg/ Sofosbuvir 400 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional actualizada, (allegaron soportes de hace tres meses) firmada por especialista tratante, donde se describa el estado actual del paciente, los hallazgos clínicos y los criterios que se tuvieron en cuenta para descartar el uso de las alternativas terapéuticas disponibles Ribavirina, Telaprevir, Boceprevir, interferón, Daclatasvir y Asunaprevir.

**3.9.49.** El 01 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015142742 del 10 de Noviembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Ledipasvir 90 mg/ Sofosbuvir 400 mg.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ya que el medicamento solicitado no se requiere para continuar tratamiento, sino que soportan el uso del medicamento que ya fue administrado al paciente, para el que tenía indicación, por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recuerda que para realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos cuentan con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.50.** El 01 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015157985 del 26 de Noviembre de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S Para el producto Tolvaptan presentación 15 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de la función hepática y seguimiento a los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.51.** El 01 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015157984 del 26 de Noviembre de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S Para el producto Tolvaptan presentación 15 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de la función hepática y seguimiento a los resultados con el uso de este medicamento

**y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

**3.9.52.** El 01 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015158827 del 27 de Noviembre de 2015 allegado por Audifarma S.A Para el producto Asparaginasa pegilada 3750 UI

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada evidencia que no adjuntan los soportes del reporte de Farmacovigilancia, (reporte obligatorio según Resolución 1403/1997. Por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se requiere adjuntar la información relacionada con el reporte de la reacción adversa al uso de la L Asparaginasa que describen como antecedentes. Se recomienda revisar el enlace para reporte de eventos adversos a medicamentos: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.53.** El 01 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015157759 del 26 de Noviembre de 2015 allegado por H.B HumanBioscience S.A.S Para el producto L- Asparaginasa pegilada 3750 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.54.** El 01 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015157756 del 26 de Noviembre de 2015 allegado por HumanBioscience S.A.S Para el producto Daunorubicina Liposomal 50 mg /vial (2 mg/ml).

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación de la información clínica y paraclínica que soporte la no indicación de los medicamentos disponibles en el país: vinblastina, interferón alfa-2b, interferón alfa-2a, docetaxel, dactinomicina.

**3.9.55.** El 01 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015158403 del 27 de Noviembre de 2015 allegado por Sumivitales LTDA. Para los productos Multivitaminas A,D,E,K (ADEKS®)

Ivacaftor (KALYDECO®)

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso de los productos solicitados en este caso particular. Para las solicitudes de continuidad se requiere reporte de la tolerabilidad y los beneficios (explícitos) obtenidos con el uso de los medicamentos autorizados.

**3.9.56.** El 01 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015158221 del 26 de Noviembre de 2015 allegado por Bristol Myers de Colombia Para el producto Opdivo (Nivolumab) solución inyectable 100 mg /10 ml.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica actualizada, legible e institucional, realizada por el médico especialista tratante, con la evidencia científica robusta que demuestre la seguridad y la eficacia del medicamento solicitado, para el manejo de pacientes con linfoma de Hodgkin mediastinal IIB

**3.9.57.** El 16 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015168171 del 15 de diciembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para los productos Lomustine x 100 mg (CEENU®), Lomustine x 40 mg (CEENU®),

Procarbazina (Procarbazina®) para mismo paciente.

**CONCEPTO.** Luego de revisada la documentación allegada, se evidencia el uso de las alternativas médicas y quirúrgicas disponibles en el mercado. En virtud a lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera está suficientemente justificado el uso para este caso en particular

**3.9.58.** El 27 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al Recurso de Reposición al Oficio 2015027424 del radicado 2015146188 del 15 de diciembre de 2015 allegado por Sociedad Boehringer Ingelheim S.A. para el producto Nintedanib x 100 y 150 mg (Vergatef®)

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada por el importador en solicitudes previas del medicamento solicitado, se evidencia que en la mayor proporción de los casos, los pacientes con diagnóstico confirmado de FPI, según médico especialista tratante han agotado la opción del acceso a la alternativa terapéutica que aprobó la Comisión revisora. En el caso actual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora revisa el acceso del paciente a las opciones del tratamiento en la modalidad de urgencia vital y considera que está justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Deben mantener monitorización del paciente e informar al INVIMA sobre los eventos adversos asociados al uso del medicamento autorizado

**3.9.59.** El 03 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015160427 del 02 de diciembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Cidofovir

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información allegando los soportes de la evidencia científica robusta que demuestre la eficacia y la seguridad del uso del medicamento solicitado en infecciones por Poliomavirus.

**3.9.60.** El 03 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto

técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015159504 del 30 de noviembre de 2015 allegado por Metabólica S.A.S para los productos D-Ribosa 1g Cytose®, Riboflavina Microencapsulada 343 mg/1g Cyto B2® y Biotina insípida 5 mg/ml Cyto B7®

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia tolerancia y estabilidad de su cuadro clínico con el tratamiento integral, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se requiere seguimiento con mecanismos objetivos que demuestren los beneficios obtenidos con el uso de los productos autorizados

**3.9.61.** El 03 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015160292 del 01 de diciembre de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing para el producto Inhibidor C1 esterasa

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

**Ampliación y aclaración de la información**

**Historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan antecedentes familiares y personales de manejo durante los 68 años**  
**Resultados de paraclínicos con que confirman el diagnóstico del angioedema hereditario**

**Precisar el nombre del paciente en la carta de solicitud (no coincide con soportes clínicos)**

**Adjuntar copia legible de documento de identidad**

**Prescripción debe ajustarse a lo normado por Decreto 2200/2005**

**Aclarar en la carta la presentación y concentración solicitada pues no coincide lo descrito en la carta y en la formula**

**3.9.62.** El 04 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015160253 del 01 de diciembre del 2015 allegado por Al Pharma S.A. para el producto L-Citrulina (L-citrulline)

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Para las solicitudes de continuidad se requiere continuar describiendo en forma explícita los beneficios obtenidos con el uso del medicamento autorizado

**3.9.63.** El 09 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento hecho a la solicitud de importación radicada con el número 2015126850 del 09 de diciembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, precisando los criterios diagnósticos de la Hipercolesterolemia familiar, los tratamientos recibidos, la comorbilidad del paciente y los hallazgos al examen físico, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular, se requiere monitorización permanente y reporte inmediato al INVIMA de los eventos adversos asociados al uso del medicamento autorizado

**3.9.64.** El 09 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015151748 del 13 de Noviembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Iclusig (Ponatinib) 45 mg.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información del uso del medicamento autorizado que ha sido tolerado y ha generado adecuada respuesta, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Para continuidad de tratamiento se requiere soportar que el paciente ha recibido el medicamento autorizado

**3.9.65.** El 09 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015160644 del 02 de diciembre del 2015 allegado por TECNOFARMA S.A.S para el producto Enzalutamida

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el resultado del estudio TAC toracoabdominal y la conducta definida según hallazgos.

**3.9.66.** El 11 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015160646 del 02 de diciembre del 2015 allegado por TECNOFARMA S.A.S para el producto Enzalutamida.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

**3.9.67.** El 11 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015162902 del 04 de diciembre del 2015 allegado por AUDIFARMA S.A.S para el producto Acetato de Flecainide.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se requiere mantener monitorización y reporte inmediato al INVIMA de las reacciones asociadas al uso del medicamento

**3.9.68.** El 11 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015162904 del 04

de diciembre del 2015 allegado por AUDIFARMA S.A.S para el producto Sebelipasa (Kanuma®)

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas terapéuticas en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

**3.9.69.** El 11 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015162806 del 04 de diciembre del 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Asparaginasa Pegilada (Oncaspar®)

**CONCEPTO.** Revisados los soportes de la evidencia científica enviada, la Historia clínica, y la descripción del protocolo en que se encuentra la menor, la Sala Especializada considerando que se trata de paciente menor de un año con una patología de baja frecuencia, conceptúa justificado el uso del producto en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados para lo que cuentan con información en el sitio web [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.70.** El 10 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015162793 del 04 de diciembre del 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Asparaginasa Pegilada (Oncaspar®)

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa la aplicación del medicamento autorizado previamente (tres viales) y la tolerabilidad con los beneficios obtenidos.

**3.9.71.** El 10 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015162801 del 04 de diciembre del 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Asparaginasa Pegilada (Oncaspar®)

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que el paciente presentó reacción alérgica a la L Asparaginasa, que fue reportada al programa Nacional de Farmacovigilancia para la patología del paciente, y se agotaron las alternativas disponibles en el mercado. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.72.** El 10 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015162180 del 03 de diciembre del 2015 allegado por Aristizabal y Jiménez Abogados Para el producto Crizotinib 250 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, para el manejo del Adenocarcinoma de pulmón moderadamente diferenciado, (FISH) positivo con que cursa la paciente, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.73.** El 11 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015161336 del 02 de diciembre del 2015 allegado por BR Pharma International Para el producto Lomitapide x 5 mg (JUXTAPID®)

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.74.** El 11 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015162281 del 03 de diciembre del 2015 allegado por Sociedad Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Afatinib x 30, 40 y 50 mg

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que la paciente ya ha recibido las alternativas disponibles para adenocarcinoma de Pulmón con mutaciones de EGFR y cursa con buen estado funcional, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se debe garantizar que se tiene habilitado el servicio farmacéutico para el correcto proceso de Recepción, almacenamiento y dispensación del medicamento, adicionalmente se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.75.** El 14 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015165329 del 10 de diciembre del 2015 allegado por BR Pharma International Para el producto Lomitapide Juxtapid® 5mg y Lomitapide Juxtapid® 10mg

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda continuar con la monitorización

**permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

**3.9.76.** El 17 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015167320 del 14 de diciembre del 2015 allegado por BR Pharma International Para el producto Lomitapide Juxtapid® 5mg y Lomitapide Juxtapid® 10mg

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda continuar con la monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.77.** El 11 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015161949 del 03 de diciembre del 2015 allegado por Vesalius Pharma Para el producto Cidofovir + Probenecid.

**CONCEPTO.** Luego de revisada la documentación allegada, se evidencia paciente inmunodeprimido con infección viral sin respuesta a alternativas terapéuticas disponibles. En virtud a lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra suficientemente justificado el uso de los medicamentos solicitados para este caso en particular, monitorizando función renal e informando oportunamente al INVIMA sobre las reacciones adversas asociadas al uso de estos medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.78.** El 14 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015165198 del 10 de diciembre del 2015 allegado por Vesalius Pharma Para el producto Cidofovir + Probenecid.

**CONCEPTO.** Luego de revisada la documentación allegada, se evidencia paciente inmunodeprimido con infección viral sin respuesta a alternativas terapéuticas disponibles. En virtud a lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra suficientemente justificado el uso de los medicamentos solicitados para este caso en particular, monitorizando función renal e informando oportunamente al INVIMA sobre las reacciones adversas asociadas al uso de estos medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.79.** El 14 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015163809 del 09 de diciembre del 2015 allegado por Biomedical Pharma Ltda. para el producto Cidofovir + Probenecid.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan los resultados de los paraclínicos solicitados para identificar la etiología de la cistitis hemorrágica

**3.9.80.** El 14 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015164949 del 10 de diciembre del 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing para el producto Liotironina (Cytomel®)

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión

**Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.**

**3.9.81.** El 17 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015163699 del 09 de Diciembre de 2015 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Regorafenib 40 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recuerda que para las solicitudes de continuidad se requiere informar indicadores clínicos de mejoría o de mantenimiento de las condiciones del paciente. Se debe corregir carta de solicitud, ya que la cantidad requerida es diferente a la prescrita.

**3.9.82.** El 17 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015167148 del 14 de Diciembre de 2015 allegado por BAYER S.A. Para el producto Regorafenib 40 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**Tener en cuenta que se requiere precisar al tiempo para el que hacen la solicitud ya que la prescripción médica es para un mes. Adicionalmente identificar el Importador.**

**3.9.83.** El 14 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015165319 del 10 de diciembre del 2015 allegado Global Service Pharmaceutical por Global Service Pharmaceutical para el producto Sofosbuvir

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional del especialista tratante, donde se describa el estado actual del paciente, los hallazgos clínicos y los criterios que se tuvieron en cuenta para descartar el uso de las alternativas terapéuticas disponibles Ribavirina, Telaprevir, Boceprevir, interferón y Asunaprevir.

**3.9.84.** El 14 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015165323 del 10 de diciembre del 2015 allegado por Orphanpharma S.A.S para el producto TRIHEXIDENIDILO (Tryhexyphendyl®)

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa en forma explícita los indicadores clínicos de mejoría o de mantenimiento clínico. Adicionalmente se requiere que alleguen la prescripción médica actualizada, de acuerdo a lo estipulado en el Decreto 2200/2005 artículos 16 y 17 ya que allegan formato de hace 10 meses

**3.9.85.** El 11 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015162182 del 03 de diciembre del 2015 allegado por Aristizabal y Jiménez Abogados Para el producto Crizotinib 250 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular

**3.9.86.** El 17 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015168175 del 15 de diciembre del 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical Para el producto Liotironina (Cytomel®)

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la prescripción médica del médico especialista tratante de acuerdo con lo estipulado en el Decreto 2200/2005 artículos 16 y 17

**3.9.87.** El 17 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento realizado a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015155642 del 23 de Noviembre de 2015 allegada por Metabólica S.A.S Para el producto (Cyto- b 7) Biotina insípida Concentrada 5 mg/ml.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información relacionada con los resultados clínicos obtenidos con el uso del medicamento autorizado y enviar prescripción médica completa, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Para las solicitudes de continuidad se requiere precisar los indicadores clínicos de mejoría o de mantenimiento clínico con la aplicación del producto solicitado

**3.9.88.** El 11 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el consecutivo 2015146188 del 03 de diciembre de 2015 allegado por Sociedad Boehringer Ingelheim S.A. para el producto Nintedanib x 100 y 150 mg (Vergatef®)

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia progresión de la Fibrosis Pulmonar Idiopática en la paciente, a pesar del uso de las alternativas terapéuticas que se comercializan en el país. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora revisa el acceso del paciente a las opciones del tratamiento solicitado en la modalidad de urgencia vital y considera que está justificado el uso del producto solicitado en este caso

particular. Deben mantener monitorización del paciente e informar al INVIMA sobre los eventos adversos asociados al uso del medicamento autorizado de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.89.** El 24 de Noviembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento realizado a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015153037 del 18 de Noviembre de 2015 allegado por Janssen Cilag S.A Para el producto Ibrutinib® (Imbruvica) capsula 140 mg.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información sobre evolución clínica del paciente y la tolerancia al medicamento autorizado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.90.** El 17 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015162905 del 04 de diciembre del 2015 allegado por AUDIFARMA SA Para el producto Ubiquinol

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan los indicadores clínicos y/o paraclínicos de mejoría o de mantenimiento clínico con el uso del medicamento autorizado

**3.9.91.** El 20 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015154836 del 17 de diciembre del 2015 allegado por AUDIFARMA SA Para el producto XLYS LOW TRY MAXAMUM lata x 96 G

**CONCEPTO.** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada,

realizada por el médico especialista tratante donde se describan los paraclínicos que confirmen el diagnóstico clínico, los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso del producto que describen haber utilizado y la razón por la cual no se tuvo en cuenta la posibilidad de tratamiento con producto disponible en el mercado: fórmula a base de aminoácidos, libre de lisina, baja en triptófano, que contribuye a satisfacer las necesidades nutricionales de personas con aciduria glutarica tipo 1, mayores de un año y que cuenta con Registro Sanitario RSiA12156513. En el caso de haberlo usado previamente, se describa la dosis, tiempo de uso, la respuesta, los efectos secundarios y toxicidad obtenidos que justifiquen el uso del medicamento para el que solicitan autorización. La prescripción médica debe ajustarse a lo establecido en el Decreto 2200/2005

**3.9.92.** El 17 de Diciembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación radicada con el número 2015167004 del 14 de diciembre del 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical Para el producto Sotalol x 160 mg

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

### 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

#### 3.10.1 CISTEAMINA

Radicado : 15118768  
 Fecha : 19/11/2015  
 Interesado : HB Human Bioscience

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de ¿si el producto cisteamina, incluido en la

norma farmacológica 21.4.1.0N30, debe cumplir requisitos para trámite de Registro Sanitario de medicamento o de suplemento dietario?.

Lo anterior teniendo en cuenta lo descrito en las normas farmacológicas del año 2006:

21.4.1.0. N30 se aceptan como suplementos dietéticos especiales para trastornos metabólicos:

Enfermedad	Tratamiento
Cistinosis	Cisteamina

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia debe cumplir los requisitos para el trámite de Registro Sanitario como Suplemento dietario.

### 3.10.2. CÁPSULAS DE GELATINA

Radicado : 15083674  
Fecha : 13/08/13  
Interesado : Maria Victoria Zapata Cadavid

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a la posibilidad de considerar las cápsulas de gelatina dura y las cápsulas de gelatina blanda como formas farmacéuticas equivalentes para los productos nuevos y de las cuales ya se encuentren aprobadas indistintamente en concentraciones similares.

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

### 3.10.3 GASTRUM®

Radicado : 15119987  
Fecha : 10/11/2015  
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la

frase alusiva a la indicación terapéutica “Beneficios: Previene y alivia la acidez y el ardor del estómago asociado con los alimentos y alcohol”; la cual está incluida en los artes autorizados actualmente para el medicamento Gastrum® Fast 10mg tabletas masticables con Registro Sanitario No. INVIMA 2008M-0008661. En especial se solicita hacer énfasis en las expresiones “previene” y “alcohol” las cuales hacen parte de dicha frase, debido a que en la indicación autorizada no se refiere a que el medicamento sea de uso preventivo y a que la expresión “alcohol” puede dar uso inadecuado del medicamento.

En caso de encontrar que la frase no corresponde con la indicación aprobada, se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos tomar las medidas a que haya lugar.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la frase para el producto de la referencia, se puede utilizar así: **Beneficios: Previene y alivia la acidez y el ardor del estómago asociado con los alimentos”**

#### 3.10.4. COAGIL VII®

Radicado : 15128985  
 Fecha : 27/10/2015  
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado No. 15109424, en el sentido de presentar los resultados obtenidos del análisis realizado a dos muestras de lotes del producto Coagil VII.

Lo anterior teniendo en cuenta que:

- Mediante Radicado No. 15109424 presenta alcance al Radicado No. 15103045, en el sentido de presentar los resultados obtenidos del análisis realizado a dos muestras de lotes del producto COAGIL VII.
- Mediante Radicado No. 15103045 presenta alcance al Radicado No. 15102343, en el sentido de presentar los resultados obtenidos del análisis realizado a muestras de los lotes del producto COAGIL VII, de acuerdo a las especificaciones establecidas por la farmacopea europea vigente para productos que contengan factor VII activado (rFVIIa) recombinante PH EUR 01/2015 : 25334.

- Mediante Radicado No. 15102343 presenta alcance al Radicado No. 15085787, en el sentido de presentar resumen competo de los principales conceptos a considerar en relación a la aprobación del producto Coagil VII.
- Mediante Radicado No. 15085787 se solicitó la aclaración por la indebida aplicación del decreto 677 de 1995.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el interesado mediante radicados 15102343 del 30/09/2015, 150103045 del 01/10/2015, 15109424 del 15/10/2015, 15113972 del 27/10/2015 y 15128985 del 04/12/2015 presento alcance a la solicitud inicial, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aplaza la emisión de este concepto para estudiar en conjunto con los radicados mencionados

### 3.11. CONSULTAS

#### 3.11.1. RADICADO 15108256

Fecha : 13/10/2015  
Interesado : Tecnoquimicas

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se conceptúe acerca de:

1. ¿En qué Norma Farmacológica, y bajo qué concentraciones, se encuentra incluida la sustancia peróxido de úrea?
2. En caso de estar incluida en Norma Farmacológica ¿Cuáles son las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias aprobadas para las diferentes Normas Farmacológicas?
3. ¿En qué Norma Farmacológica, y bajo qué concentraciones, se encuentra incluida la sustancia peróxido de carbamida?
4. En caso de estar incluida en Norma Farmacológica ¿Cuáles son las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias aprobadas para las diferentes Normas Farmacológicas?

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

### 3.11.2. FRAXIPARINE 0.3 mL

Expediente : 34737  
 Radicado : 2015078625  
 Fecha : 2015/10/02  
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios Medicamentos

Composición: Nadroparina Cálcica (Heparina Glicosamino Glicano) 2850 UI Anti Axa Equivalente A 0,3ml.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Profilaxia de trastornos tromboembólicos; por ejemplo: - los asociados con intervención quirúrgica general u ortopédica - pacientes bajo tratamiento médico confinados a cama y con riesgo incrementado de tromboembolismo venoso. - aquellos en pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), hospitalizados en unidad de cuidados intensivos. \*tratamiento de trastornos tromboembólicos. Prevención de coagulación durante hemodiálisis. Tratamiento de angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas q.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto. Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con el producto y otra heparina. Manifestaciones o tendencias hemorrágicas vinculadas a trastornos de la hemostasia. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar. Endocarditis infecciosa aguda.

El grupo técnico de la Dirección de Medicamentos solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la solicitud de la Evaluación Farmacológica como requisito para otorgar el Registro Sanitario o Renovación, a los medicamentos que contengan como principio activo Heparinas de bajo peso molecular; lo anterior en base a que mediante Acta No. 14 de 2014 numeral 3.10.3., la Comisión Revisora conceptuó que si se requiere la evaluación farmacológica pero específicamente para el principio activo Enoxaparina, y no así de manera general para todas las heparinas de bajo peso molecular. Cabe aclarar que el producto de la referencia contiene el principio activo Nadroparina, por lo que se hace necesario tener el concepto para soportar así la solicitud al usuario sobre la radicación de la Evaluación Farmacológica; adicionalmente se solicita aclarar qué tipo de soportes deberá presentar en la solicitud de la Evaluación Farmacológica en caso de que la Comisión Revisora considere pertinente hacerlo.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.11.3., se conceptuó al

**respecto, en donde se aclara que los requerimientos enunciados en dicha acta se hacen extensivos a todas las heparinas de bajo peso molecular.**

### 3.11.3. BETASCAN TABLETAS

Expediente : 20001100  
 Radicado : 2015108673  
 Fecha : 2015/09/25  
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Ketoconazol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Micosis superficiales y profundas causadas por gérmenes sensibles al ketoconazol.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática y niños menores de 2 años.

El grupo técnico de la Dirección de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de las contraindicaciones y advertencias a incluir en materiales de empaque, envase e inserto para el principio activo Ketoconazol en las formas farmacéuticas orales.

Se recomiendan las siguientes con base a lo descrito en los antecedentes:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática y niños menores de 2 años.

Advertencias y Precauciones: Ketoconazol oral no debe ser la primera opción de tratamiento para ninguna infección fúngica. Se debe usar Ketoconazol por vía oral, cuando los beneficios potenciales superen el riesgo, tal es el caso del tratamiento de ciertas micosis que ponen en peligro la vida de los pacientes y no se tengan opciones alternativas terapéuticas o estas no se toleren. Ketoconazol oral no debe utilizarse en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica. No se debe indicar Ketoconazol oral para el tratamiento de infecciones fúngicas de la piel o uñas. Tener precaución con la interacción con otros medicamentos, teniendo en cuenta que el Ketoconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450. No utilizar Ketoconazol oral en pacientes que presenten insuficiencia suprarrenal. Es esencial que previamente se evalúe la función hepática, antes de iniciar tratamiento con Ketoconazol y se monitorice el uso oral, por lo que se debe tener en cuenta lo siguiente:

Antes de iniciar el tratamiento oral de Ketoconazol se deben realizar pruebas de laboratorio iniciales de referencia, los cuales deben incluir: ALT (alaninoaminotransferasa), AST (aspartatoaminotransferasa), bilirrubina total, fosfatasa alcalina, y tiempos de coagulación (PT, PTT, INR). Durante la toma de Ketoconazol, se debe controlar la ALT en suero semanalmente. Si los valores de ALT aumentan a un nivel por encima del límite normal superior o 30% sobre el valor de referencia, o si el paciente tiene síntomas de función hepática anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Ketoconazol y se debe hacer una serie completa de pruebas hepáticas. Se deben repetir las pruebas hepáticas para asegurar la normalización de los valores. Tener en cuenta que se ha reportado hepatotoxicidad con el reinicio de Ketoconazol de uso oral.

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

### 3.12. ACLARACIONES

#### 3.12.1. LIFERTRON PLUS

Expediente : 19949361  
 Radicado : 2015093635  
 Fecha : 2015/10/13  
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: DI- Alfatocoferil Acetato / Vitamina E Sintética (Equivalente A 400,00ui De Vitamina E) - Vitamina A Palmitato (1,700,000ui) (Equivalente A 5000,00ui De Vitamina A) - L (+) Selenio metionina 5000,00 Mcg/G (Equivalente A 200,00mcg De Selenio) - Óxido De Zinc 80.35% Zn (Plomo <10ppm) (Equivalente A 40,00mg De Zinc) –

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Deficiencia de vitaminas A y E, minerales, zinc y selenio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Hipervitaminosis A y E.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la composición cualicuantitativa (concentración de vitaminas y minerales) del producto, sus Indicaciones, contraindicaciones y advertencias y condición de venta, dando cumplimiento a lo establecido en la norma

farmacológica 21.4.2.3 N10 y teniendo en cuenta que la cantidad reportada sobrepasan los valores de referencia diarios pero no el Nivel de ingesta máximo tolerable para suplementos dietarios establecidos en el anexo 1 del Decreto 3863 de 2008; 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. 2015093635 del 22/07/2015, expediente: 19949361. La información farmacológica solicitada actualmente es la siguiente: Indicaciones (del registro): Suplemento de dietas deficientes en los componentes de la fórmula, complemento dietético. Contraindicaciones y advertencias: Ninguna conocida. Condición de venta: Con receta médica Tener en cuenta los conceptos de la Sala Especializada emitidos para este mismo producto: Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3.

Concepto: La Comisión Revisora no acepta el producto por cuanto se desconocen patologías generadas por deficiencias selectivas de los componentes de la fórmula propuesta, adicionalmente la concentración de zinc supera lo aceptado en Norma Farmacológica. Acta No. 09 de 2005 numeral 2.12.1

Concepto: Revisada la información presentada por el interesado para el producto en respuesta, al Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 la Comisión Revisora, la considera adecuada y recomienda su aceptación. La respuesta que allegó el interesado con respecto a lo conceptuado en el Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 fue la siguiente: El laboratorio Procaps S.A. solicita la inclusión de su producto en normas, dado que existe el producto Acevital Tabletas de Laboratorios Lutecia De Colombia S.A., el cual contiene los mismos principios activos y en las mismas cantidades que el producto de Procaps y para el cual el INVIMA concedió Registro Sanitario número INVIMA 2002M-0001858. Se informa a la Sala Especializada que actualmente el Registro Sanitario citado por el interesado está cancelado desde el año 2011.

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

### 3.12.2. PRILICARE

Radicado : 15114859  
 Fecha : 28/10/2015  
 Interesado : Franco Arango & CIA. S en C.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.4.1., con respecto a la dosificación y grupo etario, teniendo en cuenta que en piel

intacta el producto puede aplicarse en capa gruesa, con o sin el uso de apósito o vendaje oclusivo, según criterio médico.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara como lo solicita el interesado el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.4.1., en el sentido de indicar que la dosificación y grupo etario es como se encuentra a continuación y no como aparece en el acta mencionada.

**Dosificación y Grupo Etario:** Piel intacta: aplicar 1 capa gruesa, con o sin el uso de apósito o vendaje oclusivo, según criterio médico. Adultos., intervenciones menores: aprox. 2 g, 1-5 h; sobre áreas grandes (p. ej., trasplante cutáneo): aprox. 1,5-2 g/10 cm<sup>2</sup>, 2-5 h. Niños, intervenciones menores: aprox. 1 g/10 cm<sup>2</sup>, aprox. 1h; de 0-3 meses: hasta 1 g/10 cm<sup>2</sup>; de 3-11 meses: hasta 2 g/20 cm<sup>2</sup>; de 1-5 años: hasta 10 g/100 cm<sup>2</sup>, 1-5 h; de 6-11 años: hasta 20 g/200 cm<sup>2</sup>, 1-5 h. Mucosa genital en ads.: aprox. 5-10 g, 5-10 min. Úlceras extremidad inferior, ads.: aplicar 1 capa gruesa de 1-2 g/10 cm<sup>2</sup>, máx. 10 g. Cubrir con vendaje oclusivo, 30-60 min. No utilizar dosis superiores a 60 g, el área máxima de aplicación es 600 cm<sup>2</sup> durante 1 h y máximo 5 h.

### 3.12.3. VALCOTER ER 250 mg VALCOTER ER 500 mg

Expediente : 19944041 - 19919300  
Radicado : 2015079276 – 2015079278

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 19 de 2015 numeral 3.4.7 en el sentido de incluir el concepto de la Información para prescribir y el inserto.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante el Acta No. 19 de 2015, numeral 3.4.7., en el sentido de recomendar aprobar el inserto versión R03/2015 basado en CCDS SOLID 1000324522 y la información para prescribir versión Solid 1000324522.

### 3.12.4. VELCADE®

Expediente : 19950318  
 Radicado : 2015081527 / 15120819  
 Fecha : 12/11/2015  
 Interesado : Janssen Cilag S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido mediante concepto del Acta No. 20 de 2015, numeral 3.14.2., en el sentido de aprobar el inserto versión Abril 1 de 2015 allegado en el radicado inicial.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclara el concepto emitido en el Acta No. 20 de 2015, numeral 3.14.2., en el sentido de recomendar aprobar el inserto versión Abril 1 de 2015, para el producto de la referencia.

### 3.12.5. CERVARIX VACUNA

Expediente : 19981555  
 Radicado : 2015083946  
 Fecha : 2015/07/07  
 Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Cada vial contiene: L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo16 20µg - L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo18 20µg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable Forma farmacéutica: Jarabe

El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 19 de 2015 numeral 3.3.5. para el producto Cervarix Vacuna, Radicado No. 2015083946 que consiste en complementar el concepto pronunciándose sobre el inserto versión GDS24/IP119 (02-Marzo de 2015) y la información para prescribir versión GDS24/IP119 (02-Marzo de 2015).

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar las indicaciones del inserto y la información para prescribir a las indicaciones conceptuadas mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.3.5.

### 3.12.6. INMUNOGLOBULINA HUMANA (al menos 98% es inmunoglobulina G) 100mg

Radicado : 15121438 / 15122285  
 Fecha : 13/11/2015  
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado No. 15082470, con el fin de solicitar que se amplíe el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.4.11.

Es indispensable considerar que si bien el concepto es claro, se debe indagar en el hecho de que las contraindicaciones y advertencias corresponden a las citadas respecto a un principio activo: Ig humana con al menos 98% de IgG, y en este caso no es posible discriminar en cuanto a una única concentración (100mg/mL), ya que es usual que productos a base de IgG con diferentes concentraciones, se comercialicen con igual información farmacológica en cuanto a indicaciones, contraindicaciones y advertencias y que las diferentes concentraciones se usen en clínica para manejar las diferentes posologías en función a las necesidades de los pacientes, además que algunos de los riesgos relacionados en las contraindicaciones precauciones y advertencias son independientes a la concentración y dosis.

Por lo anterior, se amerita indagar en el hecho de que la revisión de oficio solo aplique para una única forma farmacéutica (Solución para inyección)

1. Una vez expuestos los anteriores argumentos, se solicita a la sala ampliar el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.4.11 y la respuesta a las siguientes preguntas puntuales planteadas tras la revisión de los productos con principio activo Inmunoglobulina:
  - a) Debe aplicarse a otras formas farmacéuticas con la misma concentración, por ejemplo: Solución para irrigación, Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, solución para infusión p perfusión?
  - b) Debe aplicarse a otras concentraciones de inmunoglobulina humana?
  - c) Si el propósito es que las inmunoglobulinas derivadas de plasma humano ajuste sus contraindicaciones, precauciones y advertencias, los siguientes productos también deben ser llamados a revisión de oficio, teniendo en cuenta que el porcentaje de IgG humana es menos del 98%?

PRINCIPIO ACTIVO	RANGO DE CONCENTRACIONES
Proteínas Plasmáticas Humanas (de las cuales como mínimo el 95% de inmunoglobulinas G)	20-50mg/mL
Inmunoglobulina humana equivalente a un contenido mínimo de inmunoglobulina Anti-D RHO	100-300mcg/mL
Proteína de plasma humano del cual	50-500U / Vial

inmunoglobulina humana es mayor o igual al 90% con anticuerpos ANTI HBS	
Proteína Humana de los cuales inmunoglobulina G (IGG) es igual o mayor de 90% con anticuerpos contra la toxina tetánica.	250UI
Proteína de plasma Humano de la cual inmunoglobulina G (IGG) mayor o igual al 90% con anticuerpos contra Citomegalovirus	50-500UI
Proteínas de Inmunoglobulina humana con potencia Antirrabica	300UI/vial
Inmunoglobulina Humana Inactivada (parten de plasma de donantes inmunizados con la vacuna de Hepatitis B)	50mg/mL

- d) Aplica el llamado a revisión de oficio para inmunoglobulinas obtenidas no solo de plasma humano, en cuanto a los aspectos que no tienen que ver con lo mencionado a riesgos del plasma?
- e) El llamado a revisión de oficio aplicaría a productos a base de IgG animal?

Por ejemplo, productos como:

Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos cuyo origen es a partir de una solución de IgG de ratones inmunizados con suspensión de timocitos humanos.  
Fragmentos F(A<sub>B</sub>)<sub>2</sub> de inmunoglobulinas tetánicas ó inmunoglobulina antitimocítica equina cuyo origen es por fraccionamiento del plasma de caballos inmunizados con toxina.

Inmunoglobulinas específicas neutralizantes del veneno del genero crotalus cuyo origen es sangre de equinos inmunizados con veneno de serpientes.

2. Adicionalmente solicita aclaración de los conceptos de las Actas No. 19 de 2014, numeral 3.10.2 y Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.3.3 teniendo en cuenta que el usuario solicita la aprobación de indicaciones en función al concepto del Acta No. 19 que abarca la inmunoglobulina G como principio activo, sin embargo algunas de dichas indicaciones no se encuentran en el Acta No. 24 que corresponde a las aprobadas específicamente para los productos de la referencia y viceversa.

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

**3.12.7. VAQTA® 25 U VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A (PURIFICADA E INACTIVADA)  
VAQTA® 50 U VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A (PURIFICADA E INACTIVADA)**

Expediente: 19990934 / 20019145

Radicado: 2015115224

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015 numeral 3.1.3.6., en el sentido de señalar que las indicaciones del producto deben ser: "Indicaciones: Vaqta® está indicado para la inmunización activa contra el virus de la hepatitis A." y no como aparece en el acta mencionada.

**3.16. UNIFICACIÓN DE INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA**

**3.16.1 DICLOFENACO 75 mg+ TRAMADOL 50 mg**

La presente unificación aplica para todos los productos con la asociación diclofenaco 75 mg+ tramadol 50 mg tabletas

**Composición:** cada tableta contiene diclofenaco 75 mg de liberación sostenida más tramadol 50 mg de liberación inmediata.

**Forma farmacéutica:** Tableta

**Indicaciones:** Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o a otros antiinflamatorios no esteroides. Hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas. Embarazo y lactancia, intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos centrales, opioides psicotrópicos. Síndrome de abstinencia a opioides. Alcoholismo activo. Tratamiento concomitante o previo en los últimos 15 días con IMAO no selectivos, en las últimas 24 horas con imao-a selectivos. Insuficiencia respiratoria. Epilepsia no controlada. Depresión del sistema nervioso moderado o sin monitorización. Úlcera gastrointestinal y/o antecedente de enfermedad ácido péptica. Hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias activas, antecedentes de asma, urticaria o rinitis aguda y/o pólipos nasales. Edema angioneurótico, vértigo, hipertensión arterial no controlada, severa. Insuficiencia cardiaca, renal y hepática grave, shock hipovolémico o

séptico, citopenias. Menores de 18 años. El diclofenaco está contraindicado en el tratamiento del dolor perioperatorio asociado a cirugía de revascularización coronaria.

#### Precauciones y advertencias:

Para prevenir una sobredosis, no debe coadministrarse otros medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol.

Debe utilizarse con precaución en pacientes sensibles a opiáceos. Pacientes mayores de 60 años.

No se recomienda utilización simultánea de agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina).

En pacientes con un historial de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn), los aines sólo deberán ser utilizados con precaución, y previa evaluación del riesgo beneficio.

Se deberán hacer consideraciones similares antes de iniciar un tratamiento de largo plazo en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (ej. Hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Si las pruebas de función hepática son anormales, persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de la enfermedad hepática o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, sarpullido), debe suspenderse el tratamiento. Puede ocurrir hepatitis sin síntomas prodrómicos.

Sólo deberá usarse después de una cuidadosa consideración de la relación riesgo/ beneficio, y supervisión médica en pacientes con:

- Inmediatamente después de una cirugía mayor;
- Trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (e.g. Porfiria aguda intermitente);
- Lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo.
- Pacientes que son alérgicos a otras sustancias, porque también hay un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración
- Con la administración a largo plazo, la función renal y el conteo sanguíneo deberán revisarse a intervalos regulares.
- Pacientes con antecedente de toxicidad gastrointestinal (en particular en edades avanzadas)

- Pacientes que estén tomando de manera concomitantes medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragias (corticosteroides orales, warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria).
- Pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardíaca leve. Requiere control estricto.

Durante el tratamiento con aines ha habido reportes muy raros de reacciones cutáneas graves, en algunos casos con resultado fatal, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo de dichas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento. A los primeros signos de sarpullido, lesiones en las mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad debe suspenderse el tratamiento.

Debe evitarse el uso de tramadol/diclofenaco con aines concomitantes incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2: se han reportado hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlaces fatales, con el uso de todos los aines incluyendo diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante la terapia con o sin signos de advertencia o un historial de eventos gastrointestinales graves.

Se requiere el monitoreo y asesoramiento apropiados para pacientes con un historial de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada ya que se ha reportado retención de fluidos y edema en asociación con la terapia con aines incluyendo diclofenaco.

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y en tratamiento de largo plazo puede estar asociado con un riesgo ligeramente elevado de eventos tromboticos arteriales (ej. Infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

Diclofenaco puede inhibir transitoriamente la agregación trombocitaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de coagulación deberán ser monitoreados cuidadosamente.

Como otros aines, diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas. Debe haber seguimiento médico. La administración a largo plazo de analgésicos puede provocar dolor de cabeza que no debe ser tratado incrementando la dosis del medicamento.

En general, la toma habitual de analgésicos, en particular combinados con diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a un daño renal permanente con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica).

#### Tramadol:

Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada con especial precaución en pacientes.

Debe administrarse con la mayor precaución cuando se trata a pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones. Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada.

El tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo clorhidrato de tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. Conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótropos.

### Dosificación:

La dosis total de diclofenaco no debe exceder 200 mg/día, lo que resulta para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/ día. Se debe administrar la dosis mínima efectiva para el rango terapéutico óptimo. La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad del paciente individual. La combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico no deberá ser administrada bajo ninguna circunstancia más tiempo del absolutamente necesario. Si es necesario el tratamiento a largo plazo del dolor con tramadol/diclofenaco en vista de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces se deberá llevar a cabo un monitoreo cuidadoso y regular (si es necesario, con interrupciones en el tratamiento) para establecer si es necesario ampliar, y en qué grado, un tratamiento adicional.

### Dosificación y grupo etario:

**Grupo etario:** hombres y mujeres, mayores de 18 años.

**Dosificación:** según prescripción médica

**Adultos:** 1 tableta, 2 veces al día.

**Niños:** no se ha establecido el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico en niños menores de 18 años está contraindicado en niños menores de 18 años.

**Pacientes geriátricos:** generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin disfunción renal y/o hepática manifiesta clínicamente. La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, si resulta necesario, el intervalo de dosificación se ampliará de acuerdo con las necesidades del paciente.

### Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación del tramadol puede ser más lenta. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada con precaución de acuerdo con los requerimientos del paciente. Para pacientes con disfunción renal y/o hepática severa, no se recomienda el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico.

**Método de administración:** las tabletas no deberán partirse o masticarse. Deberán deglutirse enteras, con una cantidad suficiente de líquido y sin estar en ayunas.

En caso de padecer de estómago sensible, se recomienda tomar la tableta junto con algún alimento.

**Reacciones adversas:**

**Cardiovasculares:** edema y retención de líquidos. Bradicardia, depresión circulatoria, hipertensión o hipotensión arterial, palpitaciones y taquicardia, shock y/o síncope

**Sistema nervioso central y órganos de los sentidos:** mareo y/o dolor de cabeza, tinnitus.

**Dermatológicos:** prurito y/o rash

**Gastrointestinales:** distensión y dolor abdominal, constipación o diarrea, flatulencia, dispepsia, náuseas y/o vómito, úlcera péptica y/o sangrado gastrointestinal, perforación gastrointestinal.

**Hematológicas:** anemia e incremento en el tiempo de sangrado

**Hepáticos:** alteración de los niveles de las enzimas hepáticas

**Renales:** alteración de la función renal

**Sistema nervioso central y órganos de los sentidos:** alteración de la calidad del sueño o insomnio, agitación, ansiedad, disforia, descoordinación, mareo y/o vértigo, alucinaciones, cefalea, incremento de la presión intracraneal, sedación, somnolencia y depresión. Visión borrosa, diplopía, miosis, nistagmos y/o desordenes visuales.

**Gastrointestinales:** dolor y/o calambre abdominal, anorexia, xerostomía, constipación o diarrea, náuseas y/o vómito, pancreatitis.

**Genitourinarios:** retención urinaria

**Neuromusculares y esqueléticos:** parestesia, rigidez, tremor y/o debilidad

**Respiratorios:** broncoespasmo, disnea, laringoespasmo y/o depresión respiratoria.

**Interacciones:**

**Tramadol:**

- No se debe administrar en forma concomitante con medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (imao).
- La administración concomitante de tramadol con medicamentos o sustancias depresoras del sistema nervioso central- incluyendo el alcohol- puede potenciar los efectos de este tipo de fármacos sobre aquel sistema. Medicamentos depresores del sistema nervioso central o inhibidores selectivos de la receptación de serotonina, mirtazapina y/o zolpidem pueden ver aumentados sus efectos por la administración concomitante de tramadol.
- La acción de tramadol puede disminuir la acción terapéutica de los medicamentos anticonvulsivantes, incluso en pacientes epilépticos controlados. No se recomienda la administración simultánea tramadol 50 más diclofenaco 75 mg durante el tratamiento con carbamazepina, ácido valproico o

fenitoína, excepción hecha del estricto criterio médico y la relación riesgo-beneficio favorable para el paciente.

- La acción analgésica de tramadol se puede ver disminuida por la administración simultánea o previa de carbamazepina o fenitoína. Igualmente, el cloruro de amonio, los inhibidores cyp2d6, y las mezclas de agonistas y/o antagonistas opioides, pueden disminuir los niveles y/o los efectos de tramadol.

#### Diclofenaco:

- No se debe administrar en forma concomitante con ketorolaco, omacetaxina y pimozida.
- Puede incrementar los niveles y/o los efectos de: aliskiren, aminoglucósidos, anticoagulantes (rivaroxabán), antiplaquetarios, aripiprazol, bisfosfonatos, colagenasa, ciclosporina, dabigatrán, desmopresina, digoxina, drotrecogin-alfa, eplerenona, haloperidol, ibritumomab, tositumomab, litio, metotrexate, aine´s, pemetrexed, pimozida, diuréticos ahorradores de potasio, quinolonas, salicilatos, agentes trombolíticos, vancomicina y antagonistas de vitamina k.
- Puede disminuir los niveles y/o los efectos de: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ieca´s), aliskiren, bloqueadores de los receptores de angiotensina ii, agentes antiplaquetarios, beta-bloqueadores, eplerenona, hidralazina, diuréticos de asa, ahorradores de potasio y tiazídicos, salicilatos e inhibidores selectivos de la receptación de serotonina.
- Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ieca´s), bloqueadores de los receptores de angiotensina ii, antidepresivos (tricíclicos y aminas terciarias), corticosteroides, ciclosporina, inhibidores cyp2c9, dasatinib, glucosamina, las hierbas con propiedades anticoagulantes y/o antiplaquetarias, ketorolaco, vitamina e, ácidos grasos omega-3, pentoxifilina, probenecid, análogos de prostaciclina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y/o noradrenalina, fosfato de sodio y voriconazol, pueden incrementar los niveles y/o los efectos de diclofenaco.
- Los agentes secuestrantes de ácidos biliares, los inductores cyp2c9, ácido acetil-salicílico, interferón pegilado alfa 2b y salicilatos, pueden disminuir los niveles y/o los efectos de diclofenaco.

**Condición de venta: Con fórmula facultativa.**

**Vía de administración: Oral**

**Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N30**

### 3.16.2. ESPIRONOLACTONA 50 mg + FUROSEMIDA 20 mg

La presente unificación aplica para todos los productos con la asociación espironolactona 50 mg + furosemida 20 mg Cápsulas

**Indicaciones:** Diurético antihipertensor

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la espironolactona, furosemida, sulfonamidas, derivados de las sulfonamidas o cualquiera de sus excipientes. Trastornos de la función renal, insuficiencia renal aguda o anuria, insuficiencia o coma hepático, hipercalemia, hipokalemia grave hipovolemia, hiponatremia, hipotensión,

**Precauciones y advertencias:** Embarazo, lactancia. La espironolactona puede ocasionar cambios en la voz, se debe tener precaución en las actividades que afecte.

El uso de la combinación requiere de seguimiento médico regular.

Debe administrarse con precaución en pacientes con:

Hipotensión

Riesgo de aumento de presión arterial

Diabetes mellitus latente o manifiesta

Gota

Obstrucción del flujo de orina, sobre todo durante las etapas iniciales del tratamiento.

Cirrosis hepática acompañada de deterioro de la función renal

Hipoproteinemia (se puede potenciar la ototoxicidad de la furosemida)

Pacientes con deterioro de la función renal con creatinina por debajo de 60ml/min por 1.73 m2 de superficie corporal.

Manejo con medicamentos que puedan aumentar la concentración de potasio.

Requiere regular seguimiento de los niveles séricos de sodio, potasio, creatinina, y glucemia.

**Dosificación:**

Durante los primeros 3 a 6 días se administra 1 a 4 capsulas, con dosis posterior de mantenimiento de 1 a 3 capsulas y dosis mínima de mantenimiento de un dosis al día cada 2 a 3 días. El tratamiento requiere seguimiento médico continuo y de laboratorio. Las capsulas se deben tragar enteras. Se recomienda la toma en el desayuno o almuerzo con aproximadamente 1 vaso de agua. No se recomienda la dosis nocturna por aumento de la producción de orina.

**Reacciones adversas:**

**Aumento de la excreción de agua y algunos electrolitos (p. Ej., sodio, calcio, magnesio y cloruro). Los dos ingredientes activos ejercen influencias opuestas sobre la excreción de potasio. La concentración sérica de potasio puede disminuir, sobre todo al comienzo del tratamiento (debido a un comienzo más pronto de la acción de la furosemida), aunque, sobre todo si se continúa el tratamiento, la concentración de potasio puede aumentar (debido a un comienzo más tardío de la acción de la espironolactona), en especial en pacientes que tienen deterioro de la función renal.**

**Los trastornos del equilibrio electrolítico (p.ej., depleción de ciertos electrolitos) pueden producir diversos síntomas (p. Ej., aumento de la sed, dolor de cabeza, confusión, calambres musculares, tetania, debilidad muscular y trastornos del tono cardíaco, o incluso síntomas gastrointestinales). En caso de que sobrevengan irregularidades del pulso, cansancio o debilidad muscular (p.ej., en las piernas), es preciso considerar la posibilidad de hipercalemia. El vómito o la diarrea pueden favorecer esta reacción.**

**Todos los trastornos del equilibrio electrolítico, en especial si son pronunciados, tienen que ser corregidos.**

**La acción diurética puede llevar o contribuir a la hipovolemia y la deshidratación, sobre todo en pacientes ancianos. A fin de evitar estos efectos es importante compensar cualquier pérdida indeseada de líquidos (p. Ej., a causa de vómito o diarrea, o a sudoración intensa).**

**En conjunto con el aumento de la excreción de líquido, puede presentarse una reducción de la presión arterial. Esto puede ocasionar algún grado de deterioro de las capacidades de concentración y reacción, y síntomas como sensaciones de presión en la cabeza, cefalea, mareo, somnolencia, sensación de debilidad, trastornos de visión y sequedad de la boca, así como trastornos de regulación circulatoria ortostática. Es especialmente probable que sobrevengan efectos adversos de este tipo cuando se presenta una caída demasiado pronunciada de la presión arterial.**

**El agotamiento grave de líquido puede conducir a hemoconcentración que se puede acompañar de un aumento de la tendencia a la trombosis.**

**El aumento de la producción de orina puede provocar o agravar las quejas de los pacientes que sufren obstrucción al flujo de salida de la orina. En pacientes aquejados de trastornos del vaciamiento vesical, hiperplasia prostática u otros padecimientos como estrechez de la uretra, esto puede en casos extremos llevar a una retención urinaria aguda con sobredistensión de la vejiga.**

Puede conducir a incrementos en los niveles sanguíneos de creatinina, urea y lípidos (p. Ej., colesterol y triglicéridos). La concentración sanguínea de ácido úrico puede elevarse y llevar a ataques de gota, en especial en pacientes que tienen un nivel previamente elevado de ácido úrico.

La tolerancia a la glucosa puede disminuir durante el tratamiento con furosemida. En pacientes con diabetes mellitus esto podría comportar un deterioro del control metabólico; la diabetes latente puede tornarse manifiesta por primera vez.

Pueden presentarse síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito o diarrea. En casos aislados, pueden sobrevenir úlceras gástricas (también con hemorragia), o pancreatitis aguda. En casos aislados, puede presentarse un incremento en los niveles de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con espironolactona.

Se pueden encontrar trastornos auditivos y tinnitus, aunque suelen ser reversibles, en casos infrecuentes – pero sobre todo en pacientes que acusan deterioro de la función renal y que reciben una administración intravenosa demasiado rápida de furosemida.

En ocasiones se pueden encontrar reacciones (p.ej., alérgicas) que comprometen la piel y las mucosas; pueden manifestarse de diversas maneras incluidos prurito, urticaria y otras erupciones cutáneas o lesiones ampollosas, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa o púrpura.

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides a la furosemida (p.ej., hasta llegar al choque) son infrecuentes y hasta el momento sólo han sido descritas con la administración intravenosa.

En unos pocos casos se pueden observar fiebre, vasculitis, o nefritis intersticial y eosinofilia, y pueden sobrevenir parestesias, al igual que hipersensibilidad de la piel a la luz.

Puede ocasionar cambios en el cuadro hemático: en unos pocos casos pueden presentarse anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis o anemia aplásica; puede haber trombocitopenia en ocasiones.

A causa de su similitud química con las hormonas sexuales, la espironolactona puede hacer que los pezones se tornen más sensibles al tacto y ocasionar mastodinia y agrandamiento de las mamas. Este efecto es dependiente de la dosis y se presenta por igual en hombres y mujeres. A las mujeres les pueden sobrevenir irregularidades menstruales (dependientes de la dosis), así como hirsutismo de forma ocasional. En los varones, la potencia puede llegar a estar afectada. Rara vez la espironolactona puede causar cambios en la voz en forma de ronquera y (en las mujeres) engrosamiento de la voz o (en los varones)

**aumento del tono. En algunos pacientes estos cambios de la voz persisten aun después de haber suspendido el tratamiento.**

**Interacciones: puede presentarse aumento en la concentración sérica de potasio o hiperkalemia en administración conjunta con sales de potasio, fármacos que reducen la excreción de potasio, agentes antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.**

**La furosemida puede potenciar los efectos nocivos sobre la audición de lo aminoglucósidos y otros fármacos ototóxicos, por el riesgo de ser irreversibles, debe evaluarse riesgo beneficio.**

**Se han descrito casos aislados de sensaciones de calor, ataques de diaforesis, inquietud, náuseas, elevación de la presión arterial, y taquicardia con la administración de furosemida dentro de las 24 horas siguientes a la administración de hidrato de cloral.**

**Existe riesgo de efectos ototóxicos con la administración concomitante de furosemida y cisplatino. Con dosis altas de furosemida puede aumentar la nefrotoxicidad del cisplatino.**

**La furosemida disminuye la excreción de sales de litio, con aumento de riesgo cardio y nefrotóxico del litio. Se requiere monitorización de los niveles de litio.**

**El sucralfato disminuye la absorción de la furosemida en el intestino.**

**Los pacientes que están recibiendo diuréticos pueden sufrir hipotensión grave, deterioro de la función renal e insuficiencia renal, sobre todo con la administración de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidor de la ace) o un antagonista del receptor de angiotensina ii por primera vez o aumento de dosis. Se requiere la interrupción temporal de la furosemida durante 3 días antes del inicio de tratamiento o incremento de dosis.**

**El uso concomitante de aines puede reducir el efecto de la espironolactona/furosemida. En pacientes con deshidratación o hipovolemia preexistente, los aines pueden causar insuficiencia renal aguda.**

**La carbenoxolona y la espironolactona pueden causar deterioro mutuo. El regaliz en grandes cantidades puede actuar en la misma forma que la carbenoxolona. Los corticoides, la carbenoxolona, regaliz y el uso prolongado de laxantes puede provocar hipokalemia.**

**La espironolactona puede ocasionar una elevación en los niveles sanguíneos de digoxina; además, los efectos y efectos secundarios de los digitálicos y de los**

fármacos que inducen el síndrome de prolongación del intervalo qt pueden resultar potenciados por los cambios que causa la furosemida en las concentraciones de los electrolitos (p. Ej., hipokalemia, hipomagnesemia).

La fenitoína puede debilitar la acción de la espironolactona/furosemida.

En manejo conjunto con otros antihipertensivos, diuréticos, o fármacos que pueden ocasionar una reducción de la presión arterial en manejo concomitante, se puede producir una caída más pronunciada en la presión arterial.

Los efectos de los agentes antidiabéticos y los simpaticomiméticos hipertensores se pueden ver debilitados, en tanto que los efectos de los relajantes musculares de tipo curare o de la teofilina pueden resultar potenciados.

Los efectos y efectos secundarios de los salicilatos en dosis altas pueden ser potenciados por espironolactona/furosemida.

Puede sobrevenir deterioro de la función renal en pacientes que reciben tratamiento concomitante con furosemida y dosis altas de algunas cefalosporinas.

La furosemida puede potenciar los efectos nocivos de los fármacos nefrotóxicos. El probenecid, el metrotexate y otros agentes los cuales, a semejanza de la furosemida, son sujeto de importante secreción tubular renal, pueden reducir el efecto de la furosemida. Contrariamente, la furosemida puede reducir la eliminación renal de estos agentes. El tratamiento con dosis altas (en especial, tanto con furosemida como con los otros agentes), puede conducir a que aumenten los niveles séricos y el riesgo de que sobrevengan efectos adversos debidos a la furosemida o a la medicación concomitante.

El uso concomitante de ciclosporina a y furosemida se asocia con un aumento del riesgo de artritis gotosa secundaria a hiperuricemia inducida por la furosemida y al deterioro que causa la ciclosporina de la excreción renal de uratos.

Los pacientes expuestos a un alto riesgo de nefropatía por radiocontraste tratada con furosemida experimentaron una mayor incidencia de deterioro de la función renal después de recibir radiocontraste comparados con los pacientes que sólo recibieron hidratación intravenosa antes de recibir el radiocontraste.

Condición de venta: con fórmula facultativa

Vía de administración: oral

## Norma Farmacológica: 7.5.0.0.N50

### 3.16.3. ETOPOSIDO

La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo Etoposido 100 mg/ Vial

**Indicaciones:** Coadyuvante en el tratamiento carcinoma pulmonar, linfomas malignos, leucemia aguda no linfocítica, tumores testiculares.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento, disfunción hepática grave, embarazo. Lactancia. Mielosupresión grave.

#### Precauciones y advertencias:

Debe realizarse tratamiento con médico cualificado en experiencia en quimioterapia del cáncer. De uso intrahospitalario y en perfusión intravenosa lenta. En caso de deterioro de la función hepática o renal puede producirse acumulación.

En caso de reacción alérgica se debe parar la infusión y proseguir con la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos o sueroexpansores del volumen. Puede haber reacciones en el lugar de inyección durante la administración. Si etopósido se administra por vía intravenosa, debe evitarse concienzudamente la inyección paravenosa.

Se recomienda monitorizar el lugar de la infusión por posibles infiltraciones durante la administración del medicamento. No hay ningún tratamiento específico para la extravasación en este momento.

Puede haber mielosupresión grave como resultado de infección o hemorragia. Se han reportado casos de mielosupresión fatal después de la administración de etopósido. Los pacientes tratados con etopósido deben ser estrechamente y frecuentemente monitorizados por mielosupresión tanto durante como después del tratamiento. La toxicidad asociada al tratamiento con etopósido más significativa es la dosis limitante de supresión de medula ósea. Los siguientes controles deben realizarse al inicio del tratamiento y antes de cada dosis de etopósido subsiguiente:

**Recuento de plaquetas, hemoglobina y recuento total y diferencial de leucocitos. Si se ha llevado a cabo radioterapia o quimioterapia antes del inicio del**

tratamiento con etopósido, se debe dejar el intervalo de tiempo adecuado para permitir la recuperación de la médula ósea. Después de la dosis inicial, las dosis siguientes deben ajustarse si el recuento de neutrófilos es menor que 500 células/mm<sup>3</sup> durante más de 5 días o si éste se asocia con fiebre o infección, si el recuento de plaquetas es menor de 25.000 células/mm<sup>3</sup>, si se desarrolla cualquier otra toxicidad de grado 3 ó 4, o si el aclaramiento renal es menor de 50 ml/min. La dosis de etopósido debe ajustarse considerando los efectos mielosupresores de los otros medicamentos en combinación, o los efectos de radiación o quimioterapia previa que puedan haber comprometido las reservas de médula ósea.

En pacientes tratados con etopósido en combinación con otros medicamentos antineoplásicos se ha reportado raramente leucemia aguda, que puede darse con o sin fase pre-leucémica.

Se desconocen tanto el riesgo acumulado como los factores predisponentes al desarrollo de leucemia secundaria. Se ha sugerido un rol tanto de los tiempos de administración como de las dosis acumuladas de etopósido, pero no se ha definido claramente.

En pacientes que han recibido epipodofilotoxinas se ha observado en algunos casos de leucemia secundaria una anomalía en el cromosoma 11q23. Esta anomalía también se ha observado en pacientes que han desarrollado leucemia secundaria después de ser tratados con regímenes de quimioterapia que no contenían epipodofilotoxinas y en leucemia de novo. Otra característica que se ha asociado a la leucemia secundaria en pacientes que han recibido epipodofilotoxinas parece ser un corto periodo de latencia, con un tiempo medio para el desarrollo de leucemia de aproximadamente 32 meses.

Antes de empezar el tratamiento, las infecciones bacterianas deben estar bajo control.

La infusión debe administrarse lentamente, durante 30 a 60 minutos, para evitar hipotensión o broncoespasmo. En todos los casos en los que se piense iniciar una quimioterapia con etopósido el médico deberá considerar la necesidad y el beneficio del medicamento frente al riesgo de posibles reacciones adversas. La mayoría de estas reacciones adversas son reversibles si se detectan rápidamente. Si aparecen reacciones graves, debe reducirse o interrumpirse la dosificación y deben tomarse las medidas correctoras adecuadas, de acuerdo con el criterio del médico. La reinstauración del tratamiento con etopósido debe realizarse con precaución y con una adecuada consideración de la necesidad adicional del fármaco, poniendo una atención especial a la posible recurrencia de

**toxicidad. Los pacientes con bajos niveles de albúmina sérica pueden tener un mayor riesgo de presentar toxicidad asociada con etopósido.**

**Antes de empezar el tratamiento, durante el tratamiento y antes de cada curso de tratamiento, se debe controlar los valores de sangre periférica (glóbulos blancos, plaquetas y hemoglobina), la función renal y la función hepática, también se deben examinar las funciones neurológicas. Por lo general, el tratamiento con etopósido debería realizarse únicamente si el hígado y riñones del paciente funcionan con normalidad. Los pacientes con alteración hepática y de la función renal deberán monitorizarse regularmente la función hepática y renal por el riesgo de acumulación. Además, el tratamiento con etopósido debería llevarse a cabo sólo si el sistema nervioso periférico funciona con normalidad.**

**Etopósido es mutagénico y carcinogénico. Ello debe tenerse en cuenta cuando se realicen tratamiento de larga duración. Debido al efecto potencialmente mutagénico de etopósido, se requiere tanto a hombres como a mujeres durante el tratamiento y hasta 6 meses de finalizar el tratamiento la contracepción eficaz. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener hijos después de finalizar el tratamiento. Debido a que etopósido puede reducir la fertilidad masculina, debe considerarse la conservación de esperma para el propósito de concepción posterior.**

**Población pediátrica: no se ha estudiado de forma sistemática la seguridad y eficacia en niños. Se han reportado reacciones anafilácticas en pacientes pediátricos que han recibido etopósido.**

**Excipientes a tener en cuenta por el facultativo: etanol: contiene un 30,5% de alcohol (etanol), que corresponde a 240,64 mg de etanol por ml de concentrado, eso es hasta 1,2 g de etanol por vial de 5 ml, que equivalen a 30 ml de cerveza o 12,55 ml de vino y hasta 3 g de etanol por vial de 12,5 ml, que equivalen a 75 ml de cerveza 31,4 ml de vino. Hay un riesgo de salud para pacientes hepáticos, alcohólicos, epilépticos, pacientes con enfermedades orgánicas cerebrales, mujeres embarazadas, mujeres en estado de lactancia y niños entre otros. El efecto de otros medicamentos puede verse aumentado o reducido.**

#### **Alcohol bencílico**

**Debido a la presencia de alcohol bencílico, no debe darse a bebés prematuros o neonatos. Ello podría causar reacciones tóxicas y alérgicas en niños de hasta 3 años de edad.**

**Polisorbato 80: contiene polisorbato 80. En niños prematuros se ha comunicado que un producto inyectable de vitamina e que contiene polisorbato 80, puede**

estar asociado con un síndrome de riesgo vital, consistente en fallo hepático, colestasis y renal, deterioro pulmonar, trombocitopenia y ascitis.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios del efecto de etopósido sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si el paciente experimenta fatiga, somnolencia, náuseas, vómitos y reacciones de hipersensibilidad aguda puede que sea debido a una bajada de la presión arterial, y ello puede afectar a la habilidad para conducir o utilizar máquinas.

**Dosificación:**

**Adultos**

La dosis recomendada de etopósido es de 60-120 mg/m<sup>2</sup> iv al día durante 5 días seguidos. Como etopósido causa mielosupresión, intervalos de tiempo de repetición del tratamiento no han de ser menores de 10 a 20 días. Para indicaciones no hematológicas los intervalos no han de ser más frecuentes que cada 21 días. Los cursos repetidos del tratamiento no han de administrarse antes de que se haya controlado el estado sanguíneo para signos de mielosupresión y que haya resultado satisfactorio.

Por lo general, la dosificación de 100 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días ó 120 mg/m<sup>2</sup> en días alternos los días 1, 3 y 5 se usa frecuentemente. Inmediatamente antes de la administración, la dosis requerida de concentrado de etopósido debe diluirse con, o bien disolución de glucosa al 5% para inyección, o bien solución salina al 0,9%, para dar una concentración final de 0,2 – 0,4 mg/ml de etopósido (por ejemplo, 1 ml ó 2 ml de concentrado en 100 ml de diluyente para dar una concentración de 0,2 mg/ml y 0,4 mg/ml respectivamente). Debe administrarse mediante infusión intravenosa durante un periodo no inferior a 30 minutos y no superior a 2 horas.

**Precauciones de administración:**

Se ha observado hipotensión después de una administración intravenosa rápida. Por lo tanto, se recomienda que etopósido se administre durante un periodo de 30 a 60 minutos. Pueden requerirse tiempos de infusión superiores en función de la tolerancia del paciente. Como con otros componentes con potencial tóxico, deben tomarse precauciones en la manipulación y preparación de etopósido. Pueden darse reacciones de la piel asociadas a una exposición no intencionada a etopósido. Se recomienda el uso de guantes. Si etopósido entra en contacto con la piel o mucosa, lavar la piel y mucosa concienzudamente con agua y jabón.

**Ajuste de la dosis:**

La dosis de etopósido debe ajustarse considerando los efectos mielosupresores de los otros medicamentos en combinación, o los efectos de radiación o quimioterapia previa que puedan haber comprometido las reservas de médula

ósea. No se debe empezar con los ciclos de etopósido si el recuento de neutrófilos es menor que 1500 células/mm<sup>3</sup> o si el recuento de plaquetas es menor que 100.000 células/mm<sup>3</sup>, excepto si es causado por la enfermedad.

Las dosis siguientes a la primera dosis deben ajustarse si el recuento de neutrófilos es menor de 500 células/mm<sup>3</sup> durante más de 5 días o si éste se asocia con fiebre o infección, si el recuento de plaquetas es menor de 25.000 células/mm<sup>3</sup>, si se desarrolla cualquier otra toxicidad de grado 3 ó 4 o si el aclarado es menor de 50 ml/min.

En el caso de terapias de combinación, la dosis de etopósido debe establecerse de acuerdo con el plan de tratamiento en cuestión. La duración del tratamiento la determina el médico, teniendo en cuenta la enfermedad subyacente, la pauta posológica combinada administrada (si es necesario) y la situación terapéutica individual. Etopósido debe interrumpirse si el tumor no responde al tratamiento y/o si progresa o si se dan efectos no deseados intolerables.

Debe evitarse la inyección paravenosa. Etopósido no debe administrarse por vía intra arterial o inyección intracavitaria.

Población pediátrica: no se han establecido la seguridad y eficacia de etopósido en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada: no es necesario el ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal debe considerarse el siguiente ajuste de dosis inicial basado en las medidas de aclaramiento de creatinina. Aclaramiento de creatinina (ml/min) dosis > 50 100 % de la dosis 15-50 75% de la dosis las dosis siguientes deben basarse en la tolerancia del paciente y la eficacia clínica. No hay datos disponibles en pacientes con aclaramiento de creatinina <15 ml/min y debe considerarse más reducción de dosis en estos pacientes.

**Reacciones adversas:**

**Neoplasias:** frecuentes: leucemia aguda.

**Trastornos de la sangre:** mielosupresión, leucopenia, trombocitopenia.

**Trastornos cardiacos:** infarto de miocardio, arritmia.

**Trastornos del metabolismo:** hiperuricemia

**Trastornos del sistema nervioso:** mareo, neuropatía periférica, convulsiones, neuritis óptica, ceguera cortical transitoria, neurotoxicidad.

**Trastornos oculares:** perdida de la visión transitoria, neuritis óptica.

**Trastornos vasculares:** hipotensión sistólica transitoria tras la administración intravenosa rápida, hipertensión

**Trastornos respiratorios:** fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial.

**Trastornos gastrointestinales: hepatotoxicidad.**

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: alopecia, pigmentación, erupción, urticaria, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis.**

**Trastornos generales y alteraciones en lugar de la administración: astenia, malestar, extravasación flebitis.**

**Toxicidad hematológica: la mielosupresión es el factor limitante de dosis de etopósido. La recuperación de la médula ósea es normalmente completa el día 20 y no se ha notificado toxicidad acumulativa. El nadir de granulocitos y plaquetas tiende a aparecer a aproximadamente 10-14 días después de la administración de etopósido dependiendo de la forma de administración y el esquema de tratamiento. Los nadires tienden a aparecer antes con la administración intravenosa comparado con la administración oral.**

**Se observó leucopenia en el 60-91% y leucopenia grave (< 1.000/ml) en el 7-17% de pacientes, se observó trombocitopenia en el 28-41% y trombocitopenia grave (< 0.000/ml) en el 4-20% de pacientes. En pacientes con neutropenia tratados con etopósido fueron muy frecuentes notificaciones de fiebre e infección.**

**Toxicidad gastrointestinal: las náuseas y vómitos son las principales reacciones de toxicidad gastrointestinal de etopósido y se presentan en el 31-43% de los pacientes tratados con etopósido intravenoso. Se ha detectado anorexia en el 10-13% de los pacientes. Se ha observado estomatitis en 1-6 % de los pacientes tratados con etopósido intravenoso. Se ha detectado diarrea en el 1-13% de estos pacientes.**

**Alopecia:**

**Se ha presentado alopecia reversible, a veces progresando hasta calvicie total hasta en el 66% de los pacientes.**

**Cambios en la presión sanguínea: hipotensión: se ha notificado hipotensión transitoria tras la administración rápida intravenosa en pacientes tratados con etopósido que no se ha asociado con toxicidad cardíaca o cambios electrocardiográficos. La hipotensión normalmente responde a la interrupción de la perfusión de etopósido y/o otras medidas de soporte según sea necesario. Cuando se reinicia la perfusión, deberá realizarse una administración más lenta. No se ha detectado hipotensión retardada.**

**Hipertensión: en estudios clínicos que incluyen etopósido inyectable, se han notificado episodios de hipertensión. Si la hipertensión es clínicamente significativa en pacientes con etopósido, deberá iniciarse un tratamiento de soporte adecuado.**

**Reacciones alérgicas:** también se han descrito reacciones de tipo anafiláctico durante o inmediatamente después de la administración intravenosa de etopósido. No está claro el papel de la concentración o velocidad de perfusión en el desarrollo de reacciones de tipo anafiláctico. La presión sanguínea habitualmente se normaliza a las pocas horas de la interrupción de la perfusión. Se pueden producir reacciones de tipo anafiláctico con la dosis inicial de etopósido.

Se han notificado reacciones agudas fatales que incluyen broncoespasmo con etopósido. Se ha notificado rubor facial en un 2% de los pacientes y erupción cutánea en un 3% de los pacientes.

**Complicaciones metabólicas:** se ha descrito síndrome de lisis tumoral (en algunos casos fatal) tras la administración de etopósido en combinación con otros fármacos quimioterápicos.

**Interacciones:**

Dosis elevadas de ciclosporina, que alcancen concentraciones superiores a 2000 ng/ml, administradas conjuntamente con etopósido oral han provocado un incremento del 80% de la exposición de etopósido (auc) y un descenso del 38% del aclaramiento total de etopósido comparado con la administración única del mismo.

El tratamiento concomitante con cisplatino está asociado con una reducción del aclaramiento corporal total de etopósido.

El tratamiento concomitante con Fenitoína o fenobarbital está asociado con un aumento del aclaramiento de etopósido y disminución de la eficacia.

Puede esperarse un efecto aditivo o sinérgico de etopósido con el uso previo o simultáneo con otros fármacos con efecto mielosupresor similar.

Existe un aumento de riesgo de enfermedad vacunal sistémica fatal con el uso de la vacuna de la fiebre amarilla. En pacientes inmunodeprimidos están contraindicadas las vacunas vivas.

La unión a proteínas plasmáticas in vitro es del 97%. La fenilbutazona, salicilato sódico y ácido acetilsalicílico pueden desplazar a etopósido unido a proteínas plasmáticas.

El tratamiento concomitante con warfarina puede producir un aumento en la relación normalizada internacional (INR). Se recomienda una monitorización estrecha del inr.

Se ha descrito la resistencia cruzada entre antraciclinas y etopósido experimentos preclínicos.

**Condición de venta: con fórmula facultativa.**

**Vía de administración: intravenosa**

**Norma Farmacológica: 6.0.0.0N10**

### 3.16.4. GLUCONATO DE CALCIO SOL. INYECT

La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo gluconato de calcio solución inyectable 10% (Gluconato de calcio monohidrato, 0.9898 gr equivalente a gluconato de calcio anhidro 0.95 g)

**Indicaciones:** Tetania, hipocalcemia, coadyuvante en la restauración del tono miocardio; intoxicación con plomo, arsénico, tetracloruro, fosgeno o potasio; sobredosificación de sulfato de magnesio.

**Contraindicaciones:** (registro): Hipersensibilidad al principio activo, hipercalcemia, hipercalcuria, nefrocalcinosis, insuficiencia renal severa. Historia de cálculos renales, hiperparatiroidismo e hipervitaminosis d. Fibrilación ventricular.

**Precauciones y advertencias:**

En pacientes con sarcoidosis, insuficiencia renal o cálculos renales, se requiere especial control por mayor riesgo de hipercalcemia, o de agravación de insuficiencia renal.

Pacientes en tratamiento con digitálicos, por aumento del riesgo de toxicidad digitálica. Pacientes en tratamiento con elevadas dosis de vitamina d o con suplementos de calcio, o con insuficiencia renal, requieren de niveles plasmáticos de calcio periódicos.

Las sales de calcio pueden causar irritación, se debe administrar con aguja pequeña y vena grande para evitar el ingreso rápido de calcio a la sangre, así como la extravasación del líquido y posterior necrosis. Se puede presentar sensación de hormigueo, sensación de opresión u oleadas de calor, alteraciones del sentido del gusto, sabor a calcio o tiza.

Una rápida administración intravenosa de las sales de calcio puede causar vasodilatación, disminución de la presión sanguínea, bradicardia, arritmias cardiacas, síncope y paro cardiaco.

No existe evidencia de seguridad en mujeres embarazadas, solo se debe administrar si se establece el riesgo/beneficio. El calcio atraviesa la barrera placentaria y la concentración fetal es mayor que en sangre materna, por lo que únicamente debe administrarse dosis mínima para conseguir el efecto terapéutico. En la lactancia no se han descrito inconvenientes, la concentración en leche materna no es suficiente para producir efectos adversos.

En caso de presentar síntomas de hipercalcemia por sobredosis o por administración rápida se debe provocar diuresis para aumentar rápidamente la excreción de calcio e hidratar al paciente con solución salina (cloruro de sodio 0.9 % inyectable). Si se requiere puede administrarse calcitonina o mitracina. En caso de hipocalcemia puede aplicarse hemodiálisis.

#### Posología:

**Adultos:** dosis inicial de 7-14 meq de calcio.

**Tetania hipocalcémica:** 4.5-16 meq de calcio, hasta la respuesta terapéutica.

**Población pediátrica:** dosis inicial de 1-7 meq de calcio. La velocidad de administración y la dosis dependerá del estado los pacientes y los valores en el ionograma.

La vía de administración es por vía intravenosa o por inyección lenta. En los niños la única vía de administración es la vía intravenosa. La administración subcutánea o intramuscular puede causar necrosis.

La administración es lenta: 0.7-1.8 meq de calcio por minuto. El paciente debe estar acostado. Se debe monitorizar los niveles plasmáticos de calcio durante la administración. Cuando se administre en perfusión diluida, la administración no debe exceder de 36 horas de perfusión continua. En paciente adulto mayor y/o con insuficiencia renal se requerirá el ajuste de dosis.

#### Reacciones adversas:

**Frecuentes:** trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos. Trastornos del sistema nervioso: mareo, somnolencia. Trastornos cardíacos: arritmias, bradicardia, paro cardíaco, vasodilatación periférica, hipertensión. Trastornos de la piel: necrosis tisular, sudoración, enrojecimiento cutáneo, rash o escozor en el punto de inyección, sudoración o sensación de hormigueo.

**Raras:** trastornos renales y urinarios: micción dolorosa y difícil.

**Con la administración iv:** sensación de hormigueo, opresión, oleadas de calor, sabor a tiza. La rápida administración puede causar vasodilatación, disminución

de presión arterial, bradicardia, arritmias, síncope, insuficiencia cardiaca, con mayor riesgo con el uso de digitalico.

**Interacciones:**

**El uso conjunto con:**

**Glucósidos digitálicos:** con efectos potenciados por la presencia de calcio, dando lugar a arritmia cardiaca grave.

**El calcio y el magnesio antagonizan mutuamente sus efectos. El calcio antagoniza los efectos del bloqueo de canales de calcio.**

**Laboratorios:** sangre: elevación en sangre de 11- hidrocorticosteroides, con retorno a valores normales a la hora. Se produce un falso negativo en magnesio.

**Orina:** se puede producir falso negativo de magnesio.

**Condición de venta:** bajo fórmula médica.

**Vía de administración:** intravenosa

**Norma Farmacológica:** 20.0.0.0.N10., 10.3.0.0.N10

### 3.16.5. PROGESTERONA

La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo progesterona 100 mg tableta

**Indicaciones:** Todas las insuficiencias de progesterona en particular síndrome premenstrual, irregularidades menstruales por problemas de ovulación, mastopatias benignas, mastodinias, esterilidad de causa hormonal por alteraciones en la ovulación, premenopausia y menopausia. Amenaza de aborto habitual.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la formulación. Hemorragia genital sin diagnóstico, porfiria, otesclerosis, enfermedad hepática severa, cuadros depresivos, herpes gestacional. Aborto incompleto, feto muerto retenido, tromboflebitis, hemorragia cerebral.

**Precauciones y advertencias:**

La progesterona es la hormona que aumenta durante el período del embarazo por lo que su administración durante el mismo no induce efectos adversos.

La progesterona se elimina por leche materna, por lo tanto no es aconsejable su administración en mujeres en el período de lactancia.

En caso de somnolencia se recomienda ingerir las cápsulas por la noche, al acostarse.

El tratamiento según la dosis y condiciones preconizadas de empleo no es contraceptivo.

La utilización de progesterona en casos de amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos debe estar reservada para los casos en que la secreción del cuerpo lúteo es insuficiente. Más de la mitad de los abortos espontáneos precoces son debidos a trastornos genéticos. Otros procesos infecciosos o mecánicos pueden también ser la causa del aborto.

En estos casos, la administración de progesterona sólo tendría como efecto el retrasar la expulsión del embrión muerto o retrasar la interrupción de un embarazo no evolutivo.

La utilización de progesterona en el curso del embarazo debe reservarse al primer trimestre y debe usarse únicamente por vía vaginal. Existen riesgos de efectos indeseables sobre el hígado durante el 2º y 3º trimestre del embarazo.

#### Dosificación:

##### Vía oral:

-La posología media será 200 a 300 mg de progesterona por día (es decir 200 mg por la noche, al acostarse ó 100 mg por la mañana y 200 mg por la noche, al acostarse).

- En las Insuficiencias lúteas (irregularidades del ciclo, síndrome premenstrual, premenopausia) el tratamiento será utilizado 10 días por ciclo, normalmente desde el día 17º hasta el 26º ambos inclusive, a razón de 200 a 300 mg al día.

- Como complemento del tratamiento estrogénico en la menopausia en mujeres no histerectomizadas, la progesterona será asociada durante las dos últimas semanas de cada secuencia mensual de tratamiento estrogénico, siendo la posología de 200 mg por día. A continuación se instaurará una pausa de una semana en la que no se administrará tratamiento hormonal sustitutivo alguno y en el curso de la cual es habitual observar una hemorragia de privación. Otra posible pauta de tratamiento con dosis baja, consiste en una toma única por la noche de 100 mg a lo largo de la duración del tratamiento estrogénico (21 a 25 días/mes). Este tratamiento permite obtener una amenorrea en la mayoría de los pacientes.

#### Reacciones adversas:

- Somnolencia o sensaciones vertiginosas fugaces que sobrevienen de 1 a 3 horas tras la ingestión del producto. En este caso, disminuir la posología en su

cantidad o modificar el ritmo: 200 mg por la noche al acostarse durante los 14 últimos días del ciclo.

**Vía oral:**

- En caso de acortamiento de la duración del ciclo menstrual o sangrados intercurrentes en la insuficiencia lútea, retrasar el comienzo del tratamiento en cada ciclo (por ejemplo: empezar el día 19º en vez del 17º).

-Amenorrea: Estos efectos, por lo general, están relacionados con una sobredosificación

**Interacciones:**

En los estudios clínicos realizados no se ha observado ninguna interacción clínica significativa.

**Alimentos:** De acuerdo con los estudios realizados se deduce que la ingestión de alimentos después de la toma de las cápsulas incrementa la biodisponibilidad de la progesterona natural micronizada. Por ello, se recomienda tomar la medicación a la misma hora en relación a las comidas (por ejemplo: todos los días al acostarse después de la cena), evitando las variaciones en la pauta de administración de un día a otro.

**Condición de venta:** con fórmula facultativa.

**Vía de administración:** Oral

**Norma Farmacológica:** 9.1.11.0N10

**3.16.4. TRETINOINA**

La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo Tretinoína gel tópico, crema, loción, en las siguientes concentraciones:

- 0.25 mg en 100 g de gel (0.25%)
- 0.05mg en 100 g de gel (0.05%)
- 0.1 mg en 100 g de gel (0.1%)

**Forma farmacéutica:** Crema, Loción, Gel.

**Indicaciones:** Tratamiento del acné vulgar.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento, dermatitis aguda, eczema agudo, rosácea, no debe usarse en quemaduras, cerca de los ojos y de la boca. Embarazo. Antecedente personal o familiar de epiteloma cutáneo.

**Precauciones y advertencias:**  
Evitar exposición al sol.

Deberá usarse bajo supervisión médica, como parte de un programa completo de cuidado de la piel, incluyendo educación respecto a evitar el sol y al cuidado general de la piel, empleando filtros solares, productos hidratantes y ropas protectoras. Evitar contacto con los párpados, ángulos de la nariz boca y membranas mucosas u otras zonas donde el tratamiento no está indicado, para minimizar la potencial irritación cutánea adicional. Deberá tomarse precaución para no dejar medicación acumulada en los pliegues de la piel, en las zonas de la piel más sensibles. Evitar el lavado frecuente de la cara: dos o tres veces al día, usando un jabón neutro y procurando secar sin frotar. No se aplicará hasta media hora después de haber lavado la cara.

**Irritación local:** disminuye al espaciar las dosis. Durante las primeras semanas se puede presentar encrudecimiento de la afección, proceso esperado en la eliminación de microquistes en formación.

**Exposición a la luz solar:** evitar o reducir la exposición a la luz solar, incluidas las lámparas solares ultravioletas (IVB), durante el tratamiento. Los pacientes con quemaduras solares no deben emplear el producto hasta su recuperación total, por la potencial irritación grave que puede producir. El paciente que experimente exposiciones solares considerables debido a las tareas ocupacionales y/o cualquier otra persona inherentemente sensible al sol, deberá tomar precauciones especiales. Cuando no puede evitarse la exposición al sol, se recomienda emplear productos con filtros solares y ropas protectoras sobre las zonas tratadas.

**Dosificación:** según prescripción médica.

No se ha establecido seguridad ni eficacia en niños, en adulto mayor o pacientes con piel de moderada a intensamente pigmentada. No se ha establecido seguridad ni eficacia en uso mayor a 48 semanas, ni para la prevención o tratamiento de la queratosis actínica ni neoplasias cutáneas.

**Reacciones adversas:** las reacciones locales más frecuentes son: sequedad o descamación cutánea, quemaduras, prurito, ardor, eritema local severo, edema, ampollas, hipo e hiperpigmentación pasajera. Fotosensibilidad.

**Interacciones:** se debe evitar el uso concomitante con medicaciones tópicas. Productos con efecto abrasivo, desecante o descamante (especialmente los que contienen alcohol, cal o aromas), jabones, champús, tratamientos permanentes, cremas depilatorias, o cualquier procedimiento que pueda irritar la piel. Cualquier tratamiento debe ser vigilado por médico tratante.

**No aplicar si se están tomando medicamentos fotosensibilizantes (como tiazidas, tetraciclinas, fluroquinolonas, fenotiazidas, sulfonamidas) debido a la posibilidad de aumento de la toxicidad.**

**Condición de venta:** Con fórmula médica

**Vía de administración:** Tópica.

**Norma Farmacológica:** 13.1.14.0.N10

### 3.16.5. VINBLASTINA

**Aplica para todas las presentaciones con las siguientes concentraciones:**

- Polvo para reconstituir a solución inyectable: vial 10 mg, contiene 10 mg de Vinblastina.
- Polvo para reconstituir a solución inyectable: vial 10mg: contiene 10 mg de vinblastina.
- Solución inyectable: vial: contiene 10 mg de vinblastina en 10 ml.

**Indicaciones:** enfermedad de Hodgkin, linfoma linfocítico e histiocítico, sarcoma de Kaposi, coriocarcinoma resistente a otros quimioterapéuticos o carcinoma de seno que no responde a otro tratamiento.

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, vasculopatías y nefritis crónica. Pacientes que tengan granulocitopenia significativa. No se debe usar en presencia de infecciones bacterianas. Si se presenta extravasación inmediatamente debe ser suspendida su administración y continuar el tratamiento en otra vena.

**Precauciones y advertencias:**

**De uso exclusivamente intravenoso. Sólo debe ser empleado por médicos con experiencia en quimioterapia citotóxica. La administración intratecal de sulfato de vinblastina ha resultado ser letal. Las jeringas que contienen este producto deben**

ser sobre-etiquetadas con una etiqueta con la siguiente leyenda: “advertencia: sulfato de vinblastina. No para uso intratecal”.

Si se administra de forma accidental cualquier alcaloide de la vinca por vía intratecal, es necesario realizar una intervención quirúrgica neurológica para evitar una parálisis ascendente letal, con secuelas neurológicas devastadoras e irreversible. Inmediatamente después de la inyección, se debe aplicar el siguiente tratamiento:

1. Extraer la mayor cantidad de líquido cefalorraquídeo que sea posible de forma segura, a través del acceso lumbar, sin comprometer la seguridad.
2. Insertar un catéter epidural en el espacio subaracnoideo, a través del espacio intervertebral que se encuentra por encima del acceso lumbar, e irrigar el líquido cefalorraquídeo con solución de lactato de Ringer. Se deberá disponer de plasma congelado y, si fuese posible, se añadirán 25 ml por cada litro de solución de ringer lactato
3. Insertar un drenaje o catéter intraventricular mediante neurocirugía y continuar con la irrigación de líquido cefalorraquídeo, con retirada de líquido a través del acceso lumbar conectado a un sistema de drenaje cerrado. La solución de Lactato de Ringer puede administrarse por infusión continua a 150 ml/hora o, si se ha añadido plasma congelado (tal como se recomienda en el punto 2), a 75 ml/hora. Se deberá ajustar la tasa de infusión para mantener un nivel de proteínas del líquido espinal de 150 mg/dl.

Adicionalmente existen estas medidas aunque no son imprescindibles

1. Se debe administraron 10 gramos de ácido glutámico por vía i. V. Durante 24 horas, seguidos de tres dosis de 500 mg (1,5 g/día), por vía oral durante 1 mes.
2. Se debe administrar ácido fólico, por vía intravenosa, de la siguiente manera: 1) 100 mg en bolo; 2) después, por infusión, a razón de 25 mg/hora, durante 24 horas, y 3) por último, 25 mg cada 6 horas en bolo, durante una semana.
3. Se debe administrar piridoxina a una dosis de 50 mg cada 8 horas, por infusión intravenosa durante 30 minutos. No está claro el efecto de estas medidas sobre la reducción de la neurotoxicidad.

#### Precauciones

La vinblastina puede producir reacción local grave al extravasarse. Si esto ocurriera, se debe interrumpir inmediatamente la inyección y cambiar el sitio de inyección. Puede ayudar la inyección local de hialuronidasa y aplicación de calor moderado en el lugar de extravasación, para dispersar el fármaco y minimizar el malestar y la posibilidad de lesión tisular. La toxicidad de vinblastina puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática.

La leucopenia (granulocitopenia) puede alcanzar niveles peligrosamente bajos tras la administración de las dosis más altas recomendadas. Si se produce una

leucopenia menor de 2.000 glóbulos blancos por mm<sup>3</sup>, se debe vigilar cualquier síntoma de infección hasta que la cifra de leucocitos llegue a un nivel de seguridad.

Debe evitarse su uso en personas de edad avanzada caquécticas o con áreas de ulceración en la piel. Debe evitarse en pacientes con infiltración celular cancerosa de medula ósea, por descenso brusco de recuento leucocitario.

Existe riesgo de disnea o espasmo bronquial severo después de la administración de alcaloides de la vinca, que aumentan en frecuencia con la administración concomitante con Mitomicina, y mayor aun con antecedentes de disfunción pulmonar. Pueden presentarse desde pocos minutos hasta 2 semanas después. Adicionalmente existe riesgo de disnea progresiva crónica.

Se puede presentar toxicidad neurológica y estomatitis, que pueden ocasionar incapacidad.

No se recomienda el uso diario de pequeñas cantidades durante periodos prolongados, el efecto terapéutico es casi nulo. Existe riesgo de convulsiones, lesión intensa y permanente del sistema nervioso central e incluso la muerte con el uso de la dosis semanal recomendada.

Debe evitarse la contaminación ocular con la inyección de sulfato de vinblastina. Si se produce una contaminación accidental, se puede producir una irritación grave o ulceración corneal. El ojo afectado se debe irrigar completamente con agua abundante de forma inmediata, evitando la presión sobre el globo ocular.

Las soluciones de sulfato de vinblastina con o sin conservantes no se deben mezclar en el mismo recipiente con otros compuestos químicos.

Siempre que lo permitan, la solución y el envase, y antes de su administración, los medicamentos para uso parenteral se deben examinar visualmente, para comprobar que no tienen partículas ni han sufrido decoloración.

**Advertencias adicionales para los pacientes:**

**Es importante que se recuerde al paciente que:**

**Comunique inmediatamente a su médico la aparición de faringitis, fiebre, escalofríos o úlceras.**

**Evite el estreñimiento.**

**Puede sufrir alopecia; el cabello volverá a crecer y recuperará la misma cantidad que antes del tratamiento. Puede sentir dolor de mandíbulas y dolor de los órganos que contengan el tejido tumoral. Se cree que es posible que sea debido a la hinchazón del tejido tumoral, a medida que responde al tratamiento.**

Se pueden presentar náuseas y vómitos, aunque no es habitual. Debe notificar a su médico cualquier otro acontecimiento adverso.

**Embarazo y lactancia:** Los estudios en animales han mostrado que produce toxicidad sobre la reproducción. Vinblastina no debe utilizarse en el embarazo a menos que sea claramente necesario.

A las mujeres en estado de fertilidad potencial se les debe aconsejar que eviten el embarazo mientras reciben el medicamento.

No se debe administrar el tratamiento con lactancia. Se debe evaluar riesgo beneficio y suspender la lactancia si la madre lo necesita.

**Fertilidad:** se puede presentar azospermia en varones. Amenorrea en las mujeres. Con remisión lenta del cuadro de predominio en varones.

**Dofificación:**

**Dosis de inicio:**

**Adultos:** iniciar el tratamiento administrando una dosis intravenosa única de 3,7 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (SC).

**Niños:** la dosis inicial para niños debe ser de 2,5 mg/m<sup>2</sup> de SC.

**Dosis de mantenimiento:** existen variaciones en la intensidad de la respuesta leucopénica consecutiva al tratamiento con vinblastina. Por esta razón, se recomienda administrar el sulfato de vinblastina con frecuencia de 1 semana, según las necesidades del paciente.

Después de cada administración, se debe realizar un recuento de glóbulos blancos para determinar la sensibilidad del paciente a la vinblastina.

La dosis no se debe incrementar por encima de aquella dosis que reduzca el contenido en leucocitos hasta aproximadamente 3.000 células / mm<sup>3</sup>. en algunos adultos se puede producir leucopenia con 3.7 mg / m<sup>2</sup>; no obstante, otros pacientes pueden requerir 11.1 mg / m<sup>2</sup> y muy raramente 18.5 mg / m<sup>2</sup>. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes adultos la dosis semanal será de 5.5 mg / m<sup>2</sup> - 7.4 mg / m<sup>2</sup>.

Después de establecer la dosis de vinblastina que produce el grado de leucopenia mencionado anteriormente, se debe administrar semanalmente como dosis de mantenimiento, una dosis inmediatamente menor. Así el paciente recibe la dosis máxima que no produce leucopenia. Debe recalarse que:

No se debe administrar otra dosis de vinblastina hasta que el recuento de leucocitos retorne al menos a 4.000 / mm<sup>3</sup>, incluso aunque hayan transcurrido 7 días.

En algunos casos, se puede encontrar actividad oncolítica antes del efecto leucopénico. Cuando esto ocurre no hay necesidad de incrementar las dosis siguientes.

**Dosis máxima:** el incremento de la dosis puede ser continuo hasta que se llegue a administrar una dosis máxima, que no debe exceder de 18.5 mg/m<sup>2</sup> de sc para los adultos o de 12.5 mg/m<sup>2</sup> de sc para los niños.

**Duración del tratamiento** la duración del tratamiento de mantenimiento depende de la enfermedad que se esté tratando y de la combinación de agentes antineoplásicos que se estén empleando.

No hay acuerdo sobre la duración del tratamiento de mantenimiento con el mismo protocolo para una enfermedad en particular. La quimioterapia prolongada para el mantenimiento de remisiones implica varios riesgos, entre los cuales están las enfermedades infecciosas graves, la esterilidad y, posiblemente, la aparición de otros cánceres mediante la supresión del mecanismo inmunológico. Sin embargo, si no se instaura un tratamiento de mantenimiento, algunos pacientes pueden experimentar una recidiva innecesaria; las remisiones completas en los pacientes con cáncer testicular, a menos que se mantengan durante un periodo no inferior a dos años, con frecuencia terminan en recidivas tempranas.

#### Pruebas de laboratorio

Como la toxicidad clínica que limita la dosis es resultado de la disminución de la cifra de leucocitos, es indispensable que se realice el recuento leucocitario, inmediatamente antes de administrar la dosis prevista de vinblastina. Tras la administración el paciente puede experimentar una disminución del número de leucocitos, que se puede observar entre 5 y 10 días después de administrar una dosis. Por lo general, la recuperación del nivel leucocitario se observa entre 7 y 14 días después del tratamiento. Estos efectos son mayores cuando hay lesión de la médula ósea y también cuando se administran las dosis más altas recomendadas.

#### Insuficiencia hepática y renal

En pacientes con valores de bilirrubina sérica directa mayores de 3 mg/100 ml, se recomienda disminuir la dosis de vinblastina al 50%. La dosis siguiente será determinada por la respuesta clínica y hematológica y por la tolerancia del paciente, con objeto de obtener unos resultados terapéuticos óptimos con los mínimos efectos adversos.

Como el metabolismo y la excreción son principalmente hepáticos, no se recomienda ningún cambio en los pacientes con insuficiencia renal.

#### Forma de administración

Se puede inyectar la dosis de vinblastina (calculada para proporcionar la cantidad deseada) en el tubo de venoclipis o directamente en una vena. La inyección

directa en una vena es muy apropiada para el tratamiento de pacientes ambulatorios.

La inyección debe completarse en aproximadamente un minuto. La dosis no se debe administrar por vía intravenosa durante periodos prolongados (los habituales, superiores a 30 – 60 minutos o más), ya que esto a menudo produce irritación de la vena y aumenta las probabilidades de extravasación. Es importante asegurarse de que la aguja se encuentra bien introducida y permanece en la vena, para evitar la extravasación de la solución de vinblastina, de manera que no ocasiona celulitis y/o flebitis. Para reducir aún más la posibilidad de extravasación, se sugiere llenar y vaciar varias veces la jeringa y la aguja con sangre venosa antes de extraer la aguja. La dosis no se debe diluir en volúmenes grandes de diluyente, superiores a 100 –250 ml, ya que esto a menudo produce una irritación de la vena y aumenta las posibilidades de extravasación.

Debido a la mayor posibilidad de trombosis, no es aconsejable inyectar una solución de vinblastina en una extremidad con trastornos de circulación o que esté potencialmente afectada por procesos tales como una neoplasia compresiva o invasiva, flebitis o varicosidad.

#### Reacciones adversas:

A excepción de la alopecia, leucopenia y las manifestaciones neurológicas, por lo general, las reacciones adversas no duran más de 24 horas. Las reacciones neurológicas no son comunes, pero, cuando se presentan, a menudo duran más de 24 horas. La leucopenia, reacción adversa más común, por lo general es el factor que limita la dosis.

Las manifestaciones comunicadas como reacciones adversas han sido las siguientes:

**Hematológicas:** frecuentemente (10-25%), leucopenia (granulocitopenia); ocasionalmente (1-9%), anemia y trombocitopenia (mielosupresión).

**Endocrinas:** raramente (<1%), síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. Este se observó con dosis más altas que las recomendadas.

**Neurológicas:** ocasionalmente (1-9%), diestесias y parestесias digitales, neuritis periférica, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, cefalea, convulsiones. Raramente (1%), depresión mental.

**Cardiovasculares:** hipertensión. Se han comunicado casos inesperados de infarto de miocardio (1-9%) y accidentes vasculares cerebrales, en enfermos que están siendo tratados con quimioterapia combinada con vinblastina, bleomicina y cisplatino. También se ha informado de la aparición del fenómeno de raynaud con esta combinación.

**Respiratorias:** broncoespasmo y disnea (en combinación con mitomicina). (ver advertencias y precauciones especiales de empleo).

**Gastrointestinales:** frecuentemente (10-25%) náuseas y vómitos; ocasionalmente (1-9%) estreñimiento, vesiculización bucal, diarrea, anorexia, dolor abdominal, hemorragia rectal, faringitis, enterocolitis hemorrágica, hemorragia de úlcera péptica antigua. Se pueden utilizar antieméticos para el control de las náuseas y los vómitos.

**Dermatológicas (10-25%):** la alopecia es común. Se ha comunicado un sólo caso de fotosensibilidad asociada a este producto. Puede producirse reacción local. La alopecia usualmente no es total y en algunos casos el pelo vuelve a crecer durante la continuación del tratamiento de mantenimiento.

**Diversos:** malestar, dolor óseo, debilidad, mareos, dolor en la zona del tumor, dolor mandibular, vesiculización cutánea, hipertensión, fenómeno de raynaud cuando los pacientes están siendo tratados con vinblastina en combinación con bleomicina y cisplatino para el cáncer testicular.

La extravasación durante la inyección intravenosa puede dar lugar a celulitis y flebitis y, si la extravasación es extensa, esfacelación.

#### **Interacciones:**

**Fenitoína:** la administración oral o intravenosa simultánea de fenitoína y combinaciones de quimioterapia antineoplásica que incorporaban sulfato de vinblastina, redujo los niveles plasmáticos del anticonvulsivo e incrementó la actividad anticonvulsiva. El ajuste de la dosis se debe basar en la determinación seriada de los niveles sanguíneos. El papel del sulfato de vinblastina en esta interacción no se ha determinado con certeza. La interacción puede provenir, tanto de la disminución de la absorción de fenitoína como del aumento de la tasa de metabolismo y eliminación.

**Medicamentos que afecten a los enzimas microsomales hepáticos:** se debe considerar la posibilidad de que cualquier otra droga, que inhiba el metabolismo a través del isoenzima del citocromo p 450 hepático, podría presentar interacciones cuando se administre de forma concomitante o simultánea con sulfato de vinblastina.

Se han descrito casos de disnea aguda y espasmo bronquial severo después de la administración de alcaloides de la vinca. Estas reacciones han tenido lugar más frecuentemente cuando el alcaloide de la vinca se ha empleado en combinación con mitomicina C.

**Condición de venta:** Con fórmula facultativa.

**Vía de administración:** Intravenosa.

### Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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 3.8. al 3.16., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 14:00 del día 04 de Diciembre de 2015, se da por terminada la sesión extra 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 PABÓN**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

---

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

---

**MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**  
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

---

**LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO**  
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos  
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora