

COMISIÓN REVISORA
**SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES
Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

ACTA No. 05 DE 2017 SEGUNDA PARTE

SESIÓN EXTRAORDINARIA

20 DE DICIEMBRE DE 2017

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS (REGISTRO SANITARIO NUEVO)
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión extraordinaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco

Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Jose Gilberto Orozco Díaz
Claudia Yaneth Niño Cordero
Johanna Andrea Garcia Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramirez Pedreros
Mayra Alejandra Gómez Leal
Javier Humberto Guzmán Cruz

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS (REGISTRO SANITARIO NUEVO)

3.2.2.1 ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 20mg/0,2mL
ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 40mg/0,4mL
ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 60mg/0,6mL
ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 80mg/0,8mL

Expediente : 20114969
Radicado : 2016130207 / 2017180875
Fecha : 12/12/2017
Interesado : Proclin Pharma S.A
Fabricante : Gland Pharma Limited

Composición:

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 20 mg (equivalente a 2.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,2 mL

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 40 mg (equivalente a 4.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,4 mL
- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 60 mg (equivalente a 6.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,6 mL
- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 80 mg (equivalente a 8.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,8 mL

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicada en:

1. Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado. La profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en la cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla o en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante la enfermedad aguda. (Enoxaparina sódica 20 mg y Enoxaparina sódica 40 mg).
2. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis. (Enoxaparina sódica 60 mg 6.000 UI; Enoxaparina sódica 80 mg)
3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar). Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, cuando se administra conjuntamente con warfarina sódica. (Enoxaparina sódica 60 mg; Enoxaparina 80 mg)
4. Tratamiento de las complicaciones isquémicas de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetilsalicílico (aspirina). (Enoxaparina sódica 60 mg; Enoxaparina sódica 80 mg)
5. Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMcEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

1. Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
2. Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo
3. Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo anti-plaquetario en presencia de enoxaparina sódica
4. Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
5. Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
6. Endocarditis séptica.

Precauciones y Advertencias:

1. No administrar por vía intramuscular.
2. Hemorragias:
Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado.
3. No intercambiar Enoxaparina sódica con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.
4. Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o postoperatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis.
5. Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el

resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.

- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter.

Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con aclaramiento de creatinina.

- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen

inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

- Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

- Hemorragia en pacientes de edad avanzada En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.

-Insuficiencia renal En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la Enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 30 ml/m²) y no existe ningún consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

-Procedimientos de revascularización coronaria percutánea para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxaparina sódica.

Es importante conseguir la Hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxaparina endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxaparina continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

-Válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos.

incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

-Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas el uso de Enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

-Pruebas de laboratorio:

En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas. A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de Enoxaparina sódica.

-Monitorización del recuento de plaquetas Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución.

En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con heparina, con o sin trombosis, la enoxaparina debe ser utilizada con extrema precaución.

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede durar varios años. Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, un test in vitro de agregación plaquetaria tiene un valor predictivo limitado. La decisión de utilizar enoxaparina en tales casos debe realizarse consultando con un experto en el campo.

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos.

Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

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

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $1/1.000$ a $1/10.000$ a 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las reacciones adversas postcomercialización están designadas con una frecuencia “no conocida”.

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada.

Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan la hemostasia.

Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos:

Muy frecuentes: Hemorragia*.

Raras: Hemorragia retroperitoneal

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP:

Muy frecuentes: Hemorragia*.

Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q:

Frecuentes: Hemorragia*.

Raras: Hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia*. Poco

Frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

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

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

Trombocitopenia y trombocitosis:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos:

Muy frecuentes: Trombocitosis*.

Frecuentes:

Trombocitopenia.

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Trombocitosis*.
Frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto (FM) de miocardio sin onda Q:
Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo:
Frecuentes: Trombocitosis*,

Trombocitopenia.
Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica.

* Incremento de plaquetas > 400 g/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

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

Todas las indicaciones:

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacción alérgica Raras: Reacción anafilactoide / anafiláctica.
Trastornos hepato biliares: Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema.
Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes:
Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*
Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias:
Raras: Hipercaliemia.

Tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma)
** Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Enoxaparina sódica después de su autorización. Las reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas y por tanto, la frecuencia es "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico.

Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

Trastornos del sistema nervioso

Dolor de cabeza.

Trastornos vasculares

Se han notificado casos de hematoma intradural (o hematoma neuroaxial) con el uso concomitante de Enoxaparina sódica y anestesia intradural/epidural o punción intradural. Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático:

Anemia hemorrágica

Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades. Eosinofilia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas).

Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica:

- Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).

Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Alopecia.

Trastornos hepato biliares:

- Lesión hepática hepatocelular

Lesión hepática colestásica.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Se recomienda, antes del tratamiento con Enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroides (vía sistémica), incluido ketorolaco.
- Anticoagulantes orales y trombolíticos.
- Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

- Ticlopidina, dipiridamol, sulfpirazona.
- Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

Interacciones:

Se recomienda, antes del tratamiento con Enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroides (vía sistémica), incluido ketorolaco.
- Anticoagulantes orales y trombolíticos.
- Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

Inhibidores de la agregación plaquetaria:
Ticlopidina, dipiridamol, sulfpirazona.

- Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa.

Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio

Dosificación y Grupo Etario:

Advertencia: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas. Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa:

1. En pacientes quirúrgicos: En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo en cirugía abdominal), la posología recomendada de Enoxaparina es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención. En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo en cirugía ortopédica), la posología recomendada de Enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención, la duración de la profilaxis coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Los datos clínicos apoyan su utilización durante un periodo máximo de 4 semanas.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea.

2. En pacientes no quirúrgicos: En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4.000 UI) una vez al día en inyección subcutánea.

La duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento de 7 a 10 días, en base a los datos de los estudios clínicos realizados, que incluyeron únicamente pacientes inmovilizados por enfermedad aguda.

En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis:

– En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 - 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión [0,8 a 1 mg (80- 100 UI/kg) para los casos de flujos bajos, unipunción, o diálisis superior a 4 horas]. En general, para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4.000 UI) es eficaz y bien tolerada. En caso de aparición de anillos de fibrina, se practicará una nueva inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 - 100 UI/kg), en función del tiempo que reste hasta el final de la diálisis.

- En pacientes de alto riesgo hemorrágico (en particular diálisis pre o postoperatorias), o que presenten un síndrome hemorrágico en evolución, las sesiones de diálisis se podrán efectuar utilizando una dosis de 0,4 - 0,5 mg/kg (40 - 50 UI/kg) (bipunción) o de 0,5 - 0,75 mg/kg (50 -75 UI/kg) (unipunción).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar):

La administración de Enoxaparina sódica debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día, tanto en los pacientes hospitalizados como ambulatorios, la terapia con Warfarina sódica debe iniciarse cuando sea apropiado (usualmente dentro de las 72 horas de iniciado Enoxaparina sódica). En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día.

La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con Enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

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

- La dosis recomendada de Enoxaparina sódica es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas, por vía subcutánea y administrada conjuntamente con aspirina por vía oral (de 100-325 mg una vez al día, a menos que este contraindicado).

- En estos pacientes debe prescribirse el tratamiento con Enoxaparina sódica durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

La dosis recomendada de Enoxaparina sódica es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada en Observaciones generales. Todos los pacientes deben recibir aspirina tan pronto como se detecta que tienen STEMI, y deben ser mantenidos con 75 a 325 mg una vez al día, a menos que esté contraindicado.

Cuándo se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Enoxaparina sódica deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico.

Enoxaparina sódica puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

La duración recomendada del tratamiento con Enoxaparina sódica es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero).

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis de Enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg de Enoxaparina sódica.

Observaciones generales:

Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección.

Pacientes de edad avanzada: Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis).

Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Niños: La seguridad y la eficacia de la Enoxaparina en niños no han sido establecidas.

Insuficiencia hepática: en estos pacientes no se necesita ningún ajuste posológico a las dosis usadas en la profilaxis.

Insuficiencia renal:

- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<30\text{m/min}$) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la Enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida y en el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q, e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

- Posología estándar:
1,5 mg/kg SC una vez al día.
1 mg/kg SC dos veces al día.
- Insuficiencia renal grave:
1 mg/kg SC una vez al día.
1 mg/kg SC una vez al día

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

- Posología estándar: 1 mg/kg SC dos veces al día
- Insuficiencia renal grave: 1 mg/kg SC una vez al día.

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años:

- Posología estándar: 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)
- Insuficiencia renal grave: 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años

- Posología estándar: 0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC).

- Insuficiencia renal grave: 1mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

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

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- Insuficiencia renal leve o moderada Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.
- Anestesia espinal/epidural Para pacientes que estén recibiendo anestesia espinal/epidural: Anestesia espinal/epidural.

Forma de Administración:

- Inyección subcutánea: Enoxaparina sódica se administra en forma de inyección subcutánea para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de la trombosis venosa profunda (con o sin embolia pulmonar), tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q y tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

-Técnica para la inyección subcutánea: La inyección debe ser administrada preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección subcutánea profunda. Cuando se usan jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco.

La administración debe ser de forma alterna entre la izquierda y derecha de la pared abdominal anterolateral o posterolateral. La aguja debe ser introducida en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un dobléz de piel formado entre el pulgar y el índice. El dobléz de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

- Inyección IV en bolo: Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El tratamiento se inicia con una sola inyección vía endovenosa en bolo e inmediatamente seguido por una inyección subcutánea.

- Técnica de Inyección para bolo intravenoso (sólo para la indicación de IAMEST agudo): Enoxaparina sódica debe ser administrada a través de una línea intravenosa. No debe ser mezclado ni co-administrado con otros fármacos. Para evitar la posible mezcla de Enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido debe ser limpiado con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa de forma previa y posteriormente a la administración del bolo de Enoxaparina sódica para así limpiar el puerto del fármaco. Enoxaparina sódica puede ser administrado con seguridad en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

- Para el bolus inicial de 30 mg, utilizando una jeringa precargada y graduada de Enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Entonces la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

- Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP), si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg.

Se recomienda diluir el fármaco en 3 mg/ml para asegurar con exactitud el pequeño volumen que debe inyectarse.

Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera: Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa.

Una vez realizada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula (Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1) o utilizando la tabla de abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Peso (kg)	Dosis requerida (0,3 mg/kg) (mg)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 3 mg/ml (ml)
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

Inyección línea arterial: Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de un trombo en la circulación extra-corpórea durante hemodiálisis.

No debe ser administrado vía intramuscular.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato. El uso de una jeringa de tuberculina o equivalente está recomendado cuando se usan frascos de dosis múltiples para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Vía de Administración: Subcutánea / Intravascular durante hemodiálisis

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos respuesta al Auto No. 2017000939 emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.12, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.12., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para producto de la referencia.

3.3. CONSULTAS

3.3.1 PALBOCICLIB

Radicado : 17106854

Fecha : Laboratorio Franco Colombiano - Lafranco

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.1.13 en el sentido de:

- Informar si la información allegada en el presente derecho de petición, no desvirtúa la concesión de la protección de datos, considerando que para el palbociclib, la información de datos, tiene amplia y completa divulgación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que si bien es claro que existen datos publicados con respecto a las moléculas que la Sala evalúa dentro del dossier que se debe presentar para sustentar la seguridad y eficacia de una molécula nueva, como el caso de palbociclib, también es cierto que existe información que no se encuentra publicada y que fue indispensable para hacer una completa evaluación del producto Ibrance® (palbociclib).

3.4. ACLARACIONES

3.4.1 HARVONI

Radicado : 17098216

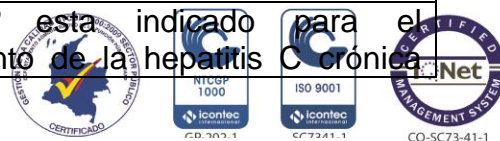
Fecha : 18/09/2017

Interesado : Gador S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.1.4., con respecto a la indicación solicitada y la indicación aprobada.

A continuación se resaltan las diferencias en la redacción de la indicación entre como solicitud y aprobación por INVIMA

Solicitud	Aprobación
Harvoni® está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica	Harvoni® está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica



<p>(HCC) de genitipo 1 en adultos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes sin cirrosis - Pacientes con cirrosis compensada - Pacientes con post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada. - Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado del trasplante <p>Incluye a los pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)</p>	<p>(HCC) en adultos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con genotipo 1 - Pacientes sin cirrosis - Pacientes con cirrosis compensada - Pacientes con post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada. - Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado del trasplante - Pacientes con cirrosis compensada y/o fracaso del tratamiento anterior* <p>Incluye a los pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)</p>
---	---

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.1.4., en el sentido de recomendar aprobar las siguientes indicaciones y no como aparece en el Acta mencionada

Indicaciones:

Harvoni® está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) de genitipo 1 en adultos.

- Pacientes sin cirrosis
- Pacientes con cirrosis compensada
- Pacientes con post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada.
- Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado del trasplante

Incluye a los pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión CO-AUG16-EU-DEC15 (v 8.0) y la información para el paciente versión CO-AUG16-EU-DEC15 (v 8.0) para el producto de la referencia

3.4.2 LYNPARZA® 100 mg TABLETAS LYNPARZA® 150 mg TABLETAS

Expediente : 20124752
Radicado : 17131722/17132497/2017036675 / 20171113946
Fecha : 07/12/2017
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.
Fabricante : Patheon Pharmaceuticals Inc

Composición:

Cada tableta contiene 100mg de Olaparib
Cada tableta contiene 150mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos aclarar el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.1.3, dado que el interesado allega aclaración respecto a los motivos de la negación.

Adicionalmente solicita sean aprobados los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Información para prescribir clave 1-2017, fecha de preparación de la versión noviembre 2017
- Inseto profesional: Fuente: Doc. ID-003730521 V2.0. Basado en: CDS 7 Julio 2017
- Inseto para paciente: Fuente: Doc. ID-003730527 V2.0. Basado en: CPIL 7 de Julio 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados mediante los radicados 17131722/17132497, y dado que el interesado da respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 12 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.1.2., y adicionalmente presenta aclaración respecto al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información en la forma farmacéutica tabletas ya que el estudio presentado fue realizado con tabletas:

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de Olaparib

Cada tableta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al olaparib o a cualquiera de los componentes del producto

Precauciones y advertencias: Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser \leq grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos

permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda:

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue <1.5% y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente

Neumonitis:

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal:

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de **300 mg dos veces al día.**

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna:

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente

Reacciones adversas:

Resumen general de las reacciones medicamentosas adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (1 o 2 CTCAE) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones medicamentosas adversas en estudios clínicos
El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 1453 pacientes con tumores sólidos tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1

se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Rash ^a	Frecuentes	-
	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	-
	Dermatitis ^a	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes	
	Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
		Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
		Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
		Dispepsia	Muy frecuentes	-
		Estomatitis	Frecuentes	Infrecuentes
Dolor abdominal alto		Frecuentes	Infrecuentes	
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes	
Investigaciones	Aumento de la creatinina	Frecuentes	Infrecuentes	
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-	

Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, hemoglobina reducida, recuento eritrocitario sanguíneo disminuido, eritropenia y hematocrito disminuido; Neutropenia incluye PTs de neutropenia, granulocitopenia, recuento granulocítico disminuido, recuento neutrofílico reducido, neutropenia febril, infección neutropénica y sepsis neutropénica; Trombocitopenia incluye PTs de trombocitopenia, recuento plaquetario disminuido, producción de plaquetas disminuida y plaquetocrito disminuido; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de rash, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso, rash exfoliativo, y eritema generalizado; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 15%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de las pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera

aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de las pacientes

Interacciones:

Estudios clínicos de olaparib en combinación con otros agentes anticancerosos, incluyendo agentes lesivos del DNA, indican una potenciación y prolongación de la toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de la monoterapia con Lynparza no es apropiada para ser combinada con agentes anticancerosos mielosupresores.

Efecto de otros medicamentos sobre olaparib

Inhibidores potentes y moderados de CYP3A

Las CYP3A4/5 son isoenzimas responsables principalmente de la eliminación metabólica de olaparib. La coadministración de olaparib con un inhibidor potente de CYP3A (itraconazol) incrementó un 42% la Cmax de olaparib y aumentó un 170% el AUC. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de itraconazol, como también otros inhibidores potentes de CYP3A tales como, pero no limitados a telitromicina, claritromicina, inhibidores de proteasa reforzados con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir y telaprevir con Lynparza

El modelado farmacocinético fisiológicamente basado (PBPK) ha demostrado que los inhibidores moderados alterarán la eliminación de olaparib y, por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A tales como, pero no limitados a ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazol y verapamilo con Lynparza.

Si se deben coadministrar inhibidores potentes o moderados de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza

Tampoco se recomienda consumir toronja durante el tratamiento con Lynparza puesto que es un inhibidor de CYP3A.

Inductores potentes y moderados de CYP3A

La coadministración de olaparib con un inductor potente de CYP3A (rifampicina) redujo un 71% la Cmax de olaparib y un 87% el AUC. Por lo tanto, es posible que los inductores de CYP3A podrían disminuir sustancialmente la eficacia clínica de Lynparza, y por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes tales como, pero no

limitados a fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital y St John's Wort (*Hypericum perforatum*) con Lynparza

El modelado PBPK ha mostrado que los inductores moderados de CYP3A reducirán aproximadamente un 60% el AUC de olaparib y, por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A tales como, pero no limitados a bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina con Lynparza. Si se debe coadministrar un inductor moderado de CYP3A, el médico formulador desde estar consciente de un potencial de reducción de la eficacia de Lynparza

Efecto de olaparib sobre otros medicamentos

Interacciones con CYP

Se han demostrado in vitro la inducción e inhibición de CYP3A4, aunque simulaciones de PBPK y datos clínicos sugieren que el efecto neto de olaparib in vivo es una inhibición débil de CYP3A. Por consiguiente, se debe tener precaución cuando se combinen sustratos o sustancias de CYP3A sensibles con un margen terapéutico estrecho (por ej., simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergot, fentanil, pimozida, sirolimus, tacrolimus y quetiapina) con Lynparza. Se recomienda monitoreo clínico apropiado para pacientes que estén recibiendo sustratos de CYP3A con un margen terapéutico estrecho concomitantemente con Lynparza.

Se ha demostrado in vitro la inducción de CYP1A2 y 2B6, teniendo el CYP2B6 la máxima probabilidad de ser inducido hasta una magnitud clínicamente relevante. Por lo tanto, al ser coadministrado, Lynparza puede reducir la exposición a sustratos de estas enzimas metabólicas.

Interacciones con transportadores de fármacos

También se ha demostrado que olaparib es un inhibidor in vitro de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, aunque no se puede excluir que Lynparza pueda incrementar la exposición a sustratos de OATP1B1 (por ej., bosentan, glibenclamida, repaglinida, estatinas y valsartán), OCT1 (por ej., metformina), OCT2 (por ej., creatinina sérica), OAT3 (por ej., furosemida y metotrexato), MATE1 (por ej., metformina y cisplatino) y MATE2K (por ej., metformina). En particular, se debe tener precaución si Lynparza se **administra en combinación con alguna estatina.**

Vía de administración: Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Las pacientes deben tener confirmación de mutación de un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza. El estado de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) debe ser determinado por un laboratorio experimentado usando un método de prueba confirmado.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg)

Poblaciones especiales de pacientes

Niñas y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricas puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niñas y adolescentes.

Ancianas (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianas. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estas pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve (clasificación A de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis. Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático moderado o severo considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estas pacientes

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir clave 1-2017, fecha de preparación de la versión noviembre 2017, el inserto

profesional: Fuente: Doc. ID-003730521 V2.0. Basado en: CDS 7 Julio 2017 y el inserto para paciente: Fuente: Doc. ID-003730527 V2.0. Basado en: CPIL 7 de Julio 2017

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Olaparib es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de medicamentos y productos biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, una vez revisada la información se considera que el PGR es adecuado. De ser aprobada su comercialización, se solicita allegar PSUR conforme al tiempo establecido en normas ICH.

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

3.4.3. SPINRAZA®

Expediente : 20134513
Radicado : 2017141954

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., en el sentido de indicar que Nusinersen 2.4 mg/mL en la Forma farmacéutica: Solución Inyectable se incluirá en el listado de medicamentos vitales no disponibles una vez el interesado de respuesta satisfactoria a los requerimientos realizados en el Acta mencionada.

Siendo las 16:00 del día 20 de Diciembre de 2017, se da por terminada la sesión extraordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS
Miembro SEMNNIMB

LAURA PINEDA VELANDIA
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

JAVIER HUMBERTO GUZMÁN CRUZ
Director General