

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 08

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

21, 22, 23 y 24 DE MARZO DE 2017

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES
 - 3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
 - 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
 - 3.12. ACLARACIONES
 - 3.17. AUDIENCIAS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco

Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos
Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 04 de 2017
Acta No. 05 de 2017
Acta No. 06 de 2017
Acta No. 07 de 2017

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1.1. VYNDAQEL® 20 mg CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA

Expediente : 20100359
Radicado : 2015135838 / 2016079335
Fecha : 14/06/2016
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Catalent Pharma Solutions, LLC

Composición: Cada cápsula blanda contiene 20 mg de tafamidis meglumina

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 postras plante 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 (≥ 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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016003649 emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.1.13 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Información para prescribir según CDS versión 5.0 de Junio 27 de 2014
- Aclaración del concepto emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.1.13, para que en las indicaciones aprobadas figure lo siguiente:
Tratamiento de amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos en estado I de polineuropatía sintomática para retrasar el deterioro neurológico periférico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que las indicaciones son las descritas en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.1.13., ya que la Sala no considera que las justificaciones de eliminar el estudio patológico para selección de pacientes sea lo suficientemente relevantes como para exponer a un 30% de pacientes sin evidencia de enfermedad a un tratamiento injustificado y con riesgos. Adicionalmente, el argumento de eliminar el estudio genético no cuenta con un estudio que demuestre que los distintos genotipos pueden recibir el tratamiento con igual eficacia, de lo contrario en el estudio aportado no se hubiesen caracterizado a los pacientes.

**3.1.1.2 LATUDA 20 mg
 LATUDA 40 mg
 LATUDA 80 mg**

Expediente : 20122576
Radicado : 2017011349
Fecha : 31/01/2017
Interesado : Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Composición:

Cada tableta contiene 20 mg de clorhidrato de lurasidona
Cada tableta contiene 40 mg de clorhidrato de lurasidona
Cada tableta contiene 80 mg de clorhidrato de lurasidona

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Latuda® es indicada para el tratamiento de adultos con esquizofrenia.

Latuda® también es adecuada para el tratamiento de adultos con episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar), como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de lurasidona o cualquiera de los componentes de la formulación.

Contraindicada con el uso concomitante de:

- Inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol).
- Inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina)

Advertencias y precauciones: Antes de tomar Latuda®, se debe informar al médico si el paciente o su familia tiene o ha tenido:

- Psicosis relacionada con la demencia (especialmente en los adultos mayores);
- Síndrome neuroléptico maligno, (reacción a algún medicamento con el aumento repentino de la temperatura corporal, presión arterial extremadamente alta y convulsiones severas);
- Discinesia tardía (reacción a algún medicamento que causa movimientos anormales de la lengua, u otros movimientos incontrolados de la cara (boca, lengua, mejillas o la mandíbula) que también puede afectar brazos y piernas);
- Enfermedad de la sangre con un número reducido de leucocitos (por ejemplo, leucopenia y neutropenia);
- Comportamiento o pensamientos suicidas;
- Diabetes o elevación de azúcar en la sangre;
- Altos niveles de prolactina;
- Altos niveles de colesterol total, triglicéridos o colesterol LDL, o bajos niveles de colesterol HDL;
- Valores de presión arterial extremadamente bajas que ocurren después de que uno se quede de pie durante un largo período o cuando uno se levanta después de estar sentado o acostado;
- Condiciones que podrían predisponer al paciente a la hipotensión, tales como problemas cardíacos (p. ej., insuficiencia cardíaca, historial de infarto de miocardio, isquemia, historial de problemas de ritmo cardíaco con anomalías de conducción (arritmia o condición conocida como prolongación de intervalo QT), problemas vasculares cerebrales (p. ej., ACV), deshidratación, hipovolemia (reducción del volumen de la sangre) y el tratamiento con medicamentos antihipertensivos;
- Crises convulsivos;
- Problemas de hígado o riñón;
- Cualesquiera otras condiciones médicas.

Latuda® no es recomendado para uso durante el embarazo o la lactancia. No se sabe si Latuda® pasa a la leche materna. Sin embargo, si es necesario tomar Latuda® durante el embarazo o la lactancia, la paciente y su médico deben discutir los beneficios y riesgos de tomarlo.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin las orientaciones de un médico

Reacciones adversas:

Reacciones observadas durante los estudios de lurasidona en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar:

Muy frecuentes ($\geq 10\%$): acatisia, dolor de cabeza, insomnio, náusea, parkinsonismo y somnolencia.

Frecuentes ($\geq 1\%$ y $<10\%$): agitación, ansiedad, dolor de espalda, prolactina elevada, CPK elevada, disminución de apetito, diarrea, mareos, distonia, dispepsia, sarpullido (RASH), inquietud, salivación excesiva, vómitos y aumento de peso.

Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $<1\%$): sueños anormales, dolor abdominal, amenorrea, anemia, bloqueo AV de primer grado, triglicéridos elevados, bradicardia, disartria, disuria, dismenorrea, disfunción eréctil, gastritis, aumento de la sensibilidad, pánico, prurito, hipotensión ortostática, trastornos del sueño, ideación suicida*, síncope, taquicardia, discinesia tardía, urticaria y vértigo.

*Ideación suicida puede incluir términos conceptualmente similares tales como intento de suicidio, depresión suicida y comportamiento suicida.

Raras ($\geq 0,01\%$ y $<0,1\%$): angina pectoris, angioedema, visión borrosa, dolor en el pecho, accidente cerebrovascular, ginecomastia, disfagia, galactorrea, leucopenia, neutropenia, síndrome neuroléptico maligno, insuficiencia renal aguda, rabdomiólisis, convulsiones, muerte súbita.

No conocida: hipersensibilidad.

Experiencia post-comercialización: hipersensibilidad. La hipersensibilidad puede incluir síntomas tales como hinchazón de la garganta, hinchazón de la lengua, urticaria y síntomas de angioedema

Interacciones: Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o iniciará cualquier otro medicamento (con o sin fórmula médica), suplementos Fitoterapéuticos y / o vitaminas. Esto es especialmente importante si está tomando:

- Cualquier medicamento que actúe en el cerebro, ya que los efectos de esta droga pueden ser negativamente aditivos con los efectos de Latuda® en su cerebro;
- Medicamentos que disminuyen la presión arterial, ya que este fármaco también puede reducir la presión arterial;
- medicamentos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas (p. ej., levodopa) ya que este fármaco puede reducir sus efectos;
- medicamentos que contienen derivados de alcaloides del ergot (utilizados para tratar la migraña) y otros fármacos que incluyen la terfenadina y el astemizol (utilizados para tratar la fiebre del heno y otras condiciones alérgicas), cisaprida (utilizado para tratar problemas

digestivos), pimozida (utilizado para tratar enfermedades psiquiátrica), quinidina (utilizado para tratar afecciones cardíacas), bepridil (utilizado para tratar el dolor en el pecho). Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos, pues puede cambiar la dosis de este medicamento durante el tratamiento con Latuda®.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el nivel de lurasidona en la sangre:

- Atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir (para tratar la infección por VIH);
- Diltiazem (para tratar presión arterial elevada);
- Ciprofloxacina, eritromicina (para tratar infecciones);
- Fluconazol (para tratar las infecciones por hongos);
- Verapamilo (para tratar presión arterial elevada o dolor en el pecho);
- Imatinibe (para tratar el cáncer en los tejidos que forman la sangre).

Los siguientes medicamentos pueden reducir el nivel de lurasidona en la sangre:

- Efavirenz, etravirina (para tratar la infección por VIH);
- Modafinilo (para el tratamiento de la somnolencia);
- Bosentana (para tratar la presión arterial elevada o úlceras en los dedos).

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos, pues puede cambiar la dosis de Latuda®.

Durante el uso de Latuda®, se debe evitar:

- Pomelo (fruta o zumo), ya que esta fruta puede afectar a la cantidad de Latuda® en la sangre.
- Conducir, operar maquinaria o realizar otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo Latuda® le afecta. Latuda® puede causar sueño

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Latuda® debe ser tomado exactamente de la manera orientada por el profesional de la salud. No cambie la dosis por su cuenta.

Latuda® debe ser tomada por vía oral con alimentos (por lo menos 350 calorías). Tragar la (s) tableta (s) entera (s) con agua. Se debe tomar el medicamento regularmente todos los días a la misma hora del día, para que sea más fácil de recordarse. Se debe tomar este medicamento con alimentos o después de alimentarse.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.

3.1.1.3 ORPHACOL

Expediente : 20121686
 Radicado : 2016188803
 Fecha : 28/12/2016
 Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada Cápsula contiene 50mg de Ácido Cólico
 Cada Cápsula contiene 250mg de Ácido Cólico

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Orphacol está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una deficiencia de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidoreductasa o una deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Uso concomitante de fenobarbital con ácido cólico.

Advertencias y precauciones: El tratamiento con ácido cólico debe interrumpirse si la función hepatocelular, medida por el tiempo de protrombina, no mejora en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento con ácido cólico. Se debe observar una reducción concomitante de la cifra total de ácidos biliares en orina. Ahora bien, el tratamiento debe interrumpirse antes si existen indicios claros de una insuficiencia hepática grave.

Hipertrigliceridemia familiar

Los pacientes con un diagnóstico nuevo o con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar pueden absorber mal el ácido cólico en el intestino. La dosis de ácido cólico en estos pacientes se debe determinar y ajustar como se describe arriba, aunque es posible que en estos pacientes sea necesaria y segura una dosis elevada, considerablemente por encima del límite diario de 500 mg establecido para los pacientes adultos.

Excipientes

Orphacol cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas: A continuación se indican las reacciones adversas notificadas en los estudios publicados sobre el tratamiento con ácido cólico. La frecuencia de esas reacciones no se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos gastrointestinales: Diarrea
- Trastornos hepato biliares: Elevación de las transaminasas, Cálculos biliares
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito

Se han notificado algunos casos de prurito y/o diarrea durante el tratamiento con Orphacol. Estas reacciones desaparecieron al reducir la dosis y sugieren una sobredosis. En los pacientes que presenten prurito y/o diarrea persistente debe investigarse la posibilidad de una sobredosis, para lo cual habrá que determinar la concentración de ácidos biliares en suero y/u orina.

Se han notificado cálculos biliares en pacientes sometidos a tratamiento de larga duración.

Población pediátrica

Los datos presentados sobre seguridad se refieren principalmente a pacientes pediátricos. Los estudios publicados no son suficientes para detectar diferencias en la seguridad del ácido cólico entre grupos de edad pediátrica ni entre pacientes pediátricos y adultos

Interacciones: El fenobarbital antagoniza el efecto del ácido cólico. El uso de fenobarbital está contraindicado en pacientes con deficiencia de 3β -hidroxi- $\Delta 5$ -C₂₇-esteroide oxidoreductasa o deficiencia de $\Delta 4$ -3-oxoesteroide- 5β -reductasa tratados con ácido cólico. En estos pacientes deben utilizarse tratamientos alternativos.

La ciclosporina altera la farmacocinética del ácido cólico por inhibición de la absorción hepática y la secreción hepatobiliar de ácidos biliares, así como su farmacodinámica por inhibición del colesterol 7α -hidroxilasa. Debe evitarse su administración conjunta. Si se considera necesaria la administración de ciclosporina, deberán vigilarse de cerca las concentraciones de ácidos biliares en suero y orina y ajustarse la dosis de ácido cólico en consecuencia.

Los secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam) y algunos antiácidos (como el hidróxido de aluminio) se unen a los ácidos biliares y hacen que estos

se eliminen. La administración de estos medicamentos reduce supuestamente el efecto del ácido cólico. La administración de secuestradores de ácidos biliares o antiácidos tiene que separarse de la administración de ácido cólico por un intervalo de 5 horas, sea cual sea el medicamento que se administre primero.

No se han estudiado los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad del ácido cólico. Existe la posibilidad teórica de que la administración de ácido cólico conjuntamente con alimentos aumente su biodisponibilidad y mejore la tolerabilidad

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

La dosis tiene que ajustarse para cada paciente en una unidad especializada dependiendo de los perfiles cromatográficos de ácidos biliares en sangre y/u orina.

La dosis diaria varía entre 5 y 15 mg/kg en lactantes, niños, adolescentes y adultos. En todos los grupos de edad, la dosis mínima es de 50 mg y se ajusta en incrementos de 50 mg. En adultos, la dosis diaria no debe sobrepasar los 500 mg

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos bajo Decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016188803
- Resumen de Características del Producto (SmPC) allegado mediante radicado No. 2016188803

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.

3.1.1.4. ZINOSAL 12.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20110672
 Radicado : 2016076844 / 2017003581
 Fecha : 13/01/2017
 Interesado : Novamed S.A
 Fabricante : Laboratorios Licons S.A.

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

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Población pediátrica:

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

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

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

Los pacientes con antecedentes de conducta suicida o que manifiesten un grado significativo de tendencias suicidas antes del inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deberán vigilarse

estrechamente durante el tratamiento. Un metanálisis de estudios clínicos de antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos reveló un mayor riesgo (en comparación con placebo) de conducta suicida en los pacientes menores de 25 años que utilizaban antidepresivos.

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

Deberá advertirse a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar la aparición de signos de empeoramiento clínico, conducta o ideas suicidas y cambios inusuales de comportamiento, así como de la necesidad de ponerse en contacto inmediatamente con el médico si aparecen estos síntomas.

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

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

Reacciones adversas:

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: Anorexia. Frecuencia no conocida: Hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: Pesadillas. Raras: Abuso y dependencia de sustancias, sobre todo en pacientes menores de 50 años con antecedentes de abuso de drogas o alcohol. Frecuencia no conocida: Se han notificado casos de ideación suicida y conductas suicidas durante el tratamiento con tianeptina o poco después de la retirada del tratamiento. Estado confusional, alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Insomnio, somnolencia, mareo, cefalea, desmayo, temblor. Frecuencia no conocida: Síntomas extrapiramidales, Discinesia.
Trastornos oculares	Frecuentes: Alteración de la visión.
Trastornos cardíacos	Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones, extrasístoles, dolor precordial (dolor torácico).
Trastornos vasculares	Frecuentes: Sofocos.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Disnea.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Sequedad de boca, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, flatulencia, pirosis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exantema maculopapuloso o eritematoso, prurito, urticaria. Frecuencia no conocida: Acné, Dermatitis ampollosa, en casos excepcionales.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Astenia, sensación de nudo en la garganta.
Afecciones hepatobiliares	Frecuencia no conocida: Aumento de las enzimas hepáticas. Hepatitis que pueden en casos excepcionales, ser graves.

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Interacciones:

Combinaciones no recomendadas:

El uso concomitante de IMAO y tianeptina está contraindicado, pues aumenta el riesgo de colapso circulatorio, hipertensión paroxística, hipertermia, convulsiones y muerte. Teniendo en cuenta las interacciones graves y, en ocasiones, mortales entre los IMAO y otros antidepresivos, se requiere un intervalo de dos semanas entre el tratamiento IMAO y el tratamiento con tianeptina. Se requiere un intervalo de 24 horas sólo cuando la tianeptina se sustituye con un IMAO.

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

Mianserina: debido al efecto antagonista observado en modelos animales.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

La dosis normal es de 3 comprimidos recubiertos con película al día (12, 5 mg de tianeptina sódica), uno por la mañana, uno al mediodía y uno por la noche.

Los comprimidos deben tomarse antes de las comidas.

Los comprimidos deben tragarse enteros con ayuda de un poco de agua.

Uso en pacientes mayores de 70 años:

La dosis en los pacientes mayores de 70 años deberá reducirse a 2 comprimidos al día.

Uso en niños y adolescentes (menores de 18 años):

Zinosal no debe administrarse normalmente a niños y adolescentes.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

La dosis en los pacientes con insuficiencia renal deberá reducirse a 2 comprimidos al día.

No es necesaria la modificación de la dosis en los pacientes con dependencia del alcohol con o sin cirrosis.

Duración del tratamiento:

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016015098 emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.1.6., 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, 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 RUCONEST®

Expediente : 20105614
 Radicado : 2016018226 / 2016074430 / 2016183643
 Fecha : 20/12/2016
 Interesado : Cytobioteck S.A.S.
 Fabricante : Pharming Group N.V

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

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

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

Contraindicaciones:

Ruconest® está contraindicado en:

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

Precauciones y Advertencias:

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

El conestat alfa procede de la leche de conejas transgénicas y contiene trazas de proteínas de conejo. Antes de iniciar el tratamiento con Ruconest se realizarán análisis para detectar la presencia de anticuerpos IgE contra alérgenos de conejo en estos pacientes, empleando una prueba validada para anticuerpos IgE contra el epitelio de conejo (caspá), por ejemplo, el sistema ImmunoCap. Sólo podrán recibir tratamiento con Ruconest los pacientes que den resultados negativos en esta prueba. La prueba de anticuerpos IgE debe repetirse una vez al año o después de 10 tratamientos, sea cual sea el primero que aplique. No se pueden descartar las reacciones de hipersensibilidad. Durante el período de administración se vigilará estrechamente a los pacientes y se les observará con atención por si presentan cualquier síntoma de hipersensibilidad. Se les informará de que los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad son habones, urticaria generalizada, tirantez en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen tales síntomas después de la administración, deben avisar a su médico. En caso de reacciones anafilácticas o shock anafiláctico, se administrará tratamiento médico de emergencia. Aunque se considera improbable la reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja, no se debe descartar dicha posibilidad si un paciente presenta evidencia de alergia clínica a la leche de vaca y se debe vigilar al paciente por si presenta signos y síntomas de hipersensibilidad después de administrar Ruconest. Se debe informar a los pacientes con alergia a la leche de vaca de que podrían reaccionar a Ruconest. Se puede realizar una prueba intraepidérmica para descartar la reactividad

cruzada entre la leche de vaca y la de coneja. Sodio Este medicamento contiene 19,5 mg de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

– Adultos hasta 84 kg de peso corporal

Una inyección intravenosa de 50 U/kg de peso corporal.

– Adultos de 84 kg de peso corporal o mayor

Una inyección intravenosa de 4.200 U (dos viales).

En la mayor parte de los casos, una sola inyección de Ruconest es suficiente para el tratamiento de una crisis aguda de angioedema.

Si la respuesta clínica es insuficiente, podrá administrarse una segunda dosis (50 U/kg de peso corporal hasta 4200 U).

No se podrán administrar más de dos dosis en un plazo de 24 horas.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014194 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.1.10, en el sentido de indicar que la información solicitada se encuentra disponible en el dossier que fue sometido a revisión así:

- Folios No. 321-376. Se encuentra el módulo 3.2.S.2.3 (dos primeros capítulos). Se describe la información asociada a MSD.
- Folios No. 1375-1429. Se presenta el módulo 3.2.S.2.3 (dos primeros capítulos). Se describe la información asociada a SANOFI.

Lo anterior, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declarar como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante Radicado No. 2016018226

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.1.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

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

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adolescentes y adultos debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa.

Contraindicaciones:

Ruconest® está contraindicado en:

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

Precauciones y Advertencias:

1. **Hipersensibilidad:** Reacciones de hipersensibilidad graves pueden ocurrir. Los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad pueden incluir ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y / o anafilaxia durante o después de la inyección de Ruconest®. Si se producen síntomas, interrumpa el tratamiento Ruconest e instaure el tratamiento apropiado. Debido a que las reacciones de hipersensibilidad pueden tener síntomas similares a los ataques de AEH, métodos de tratamiento deben ser considerados cuidadosamente.
2. **Eventos tromboembólicos:** Eventos tromboembólicos venosos y arteriales de la estearasa C1 del plasma en los pacientes con factores de riesgo. Los factores

de riesgo pueden incluir la presencia de un dispositivo de catéter venoso / Acceso mora, historia previa de trombosis, aterosclerosis subyacente, el uso de anticonceptivos orales o ciertos andrógenos, la obesidad mórbida, y la inmovilidad. Monitorear los pacientes por factores de riesgo conocidos para eventos TE durante y después de la administración de Ruconest.

El conestat alfa procede de la leche de conejas transgénicas y contiene trazas de proteínas de conejo. Antes de iniciar el tratamiento con Ruconest se realizarán análisis para detectar la presencia de anticuerpos IgE contra alérgenos de conejo en estos pacientes, empleando una prueba validada para anticuerpos IgE contra el epitelio de conejo (caspá), por ejemplo, el sistema ImmunoCap. Sólo podrán recibir tratamiento con Ruconest los pacientes que den resultados negativos en esta prueba. La prueba de anticuerpos IgE debe repetirse una vez al año o después de 10 tratamientos, sea cual sea el primero que aplique. No se pueden descartar las reacciones de hipersensibilidad. Durante el período de administración se vigilará estrechamente a los pacientes y se les observará con atención por si presentan cualquier síntoma de hipersensibilidad. Se les informará de que los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad son habones, urticaria generalizada, tirantez en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen tales síntomas después de la administración, deben avisar a su médico. En caso de reacciones anafilácticas o shock anafiláctico, se administrará tratamiento médico de emergencia. Aunque se considera improbable la reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja, no se debe descartar dicha posibilidad si un paciente presenta evidencia de alergia clínica a la leche de vaca y se debe vigilar al paciente por si presenta signos y síntomas de hipersensibilidad después de administrar Ruconest. Se debe informar a los pacientes con alergia a la leche de vaca de que podrían reaccionar a Ruconest. Se puede realizar una prueba intraepidérmica para descartar la reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja. Sodio Este medicamento contiene 19,5 mg de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 08 de 2017 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

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

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.9.0.0.N100

Por lo anterior, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto allegado mediante Radicado No. 2016018226, a la indicación aprobada en la presente Acta.

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo conestat alfa es una forma artificial de una proteína llamada inhibidor de esterasa C1.

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

3.1.2. PRODUCTO NUEVO

3.1.2.1 DOXILAMINA HIDROGENO SUCCINATO 25 mg

Expediente : 20122123
Radicado : 2017005181
Fecha : 18/01/2017
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S

Composición: Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de doxilamina

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Tratamiento sintomático del insomnio ocasional en mayores de 18 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la doxilamina o a alguno de los excipientes. Hipersensibilidad a otros antihistamínicos. Doxilamina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Advertencias y precauciones: Se aconseja precaución si se administra Doxilamina a pacientes con:

- Alteración de la función hepática y renal
- Epilepsia ya que en ocasiones los antihistamínicos producen cuadros de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas, por lo que podrían disminuir el umbral de las convulsiones
- Prolongación del intervalo QT ya que, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, otros antihistamínicos pueden producir una prolongación de dicho intervalo
- Hipopotasemia u otras alteraciones electrolíticas.
- Enfermedad cardíaca e hipertensión
- Asma, bronquitis crónica y enfisema pulmonar
- Glaucoma de ángulo estrecho
- Retención urinaria 3 de 10
- Hipertrofia prostática
- Úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal y obstrucción del cuello vesical.

Los antihistamínicos pueden enmascarar los efectos ototóxicos de algunos fármacos (aminoglucósidos parenterales, carboplatino, cisplatino, cloroquina y eritromicina entre otros) por lo que se recomienda evaluar periódicamente la funcionalidad auditiva.

Los antihistamínicos H1 podrían agravar los síntomas de deshidratación y el golpe de calor debido a la disminución de la sudoración ocasionada por los efectos anticolinérgicos. Si se produce somnolencia diurna se recomienda reducir la dosis o adelantar la toma para asegurar que transcurran al menos 8 horas hasta la hora de despertarse. Debe evitarse la ingesta de bebidas alcohólicas durante el tratamiento. Se debe tener precaución en los mayores de 65 años debido a su mayor sensibilidad a la aparición de reacciones adversas a este medicamento.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas de doxilamina son, en general, leves y transitorias, siendo más frecuentes en los primeros días de tratamiento. Las más comunes son somnolencia y efectos anticolinérgicos (1% - 9%): boca seca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, secreción bronquial aumentada y vértigo.

Interacciones: No se debe consumir alcohol durante el tratamiento con doxilamina ya que puede intensificar el efecto de la doxilamina de una forma impredecible. No debe utilizarse epinefrina para tratar la hipotensión en pacientes que tomen doxilamina, ya que la administración de epinefrina puede provocar una mayor disminución de la presión arterial. Sin embargo, sí puede utilizarse norepinefrina para tratar estados de shock grave. Debido a que varios antihistamínicos pueden prolongar el intervalo QT, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que prolonguen dicho intervalo (p. ej. antiarrítmicos, ciertos antibióticos, ciertos fármacos para la malaria, ciertos antihistamínicos, ciertos antihiperlipidémicos o ciertos agentes neurolépticos). Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos inhibidores del citocromo P-450 (p. ej. derivados del azol o macrólidos), o fármacos que provoquen alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia o hipomagnesemia (p. ej. ciertos diuréticos). Los antihistamínicos tienen efectos aditivos tanto con el alcohol como con otros depresores del SNC (p. ej. barbitúricos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, analgésicos de tipo opioide, antipsicóticos, procarbazona). Los antihipertensivos con efecto sobre el SNC tales como guanabenz, clonidina o alfa-metildopa, pueden intensificar el efecto sedante cuando se administran con antihistamínicos. Los efectos anticolinérgicos pueden potenciarse cuando se administra simultáneamente doxilamina con otros fármacos anticolinérgicos (antidepresivos, antiparkinsonianos, IMAO, neurolépticos, o fármacos antiespasmódicos atropínicos, disopiramida).

Interacciones con pruebas de diagnóstico: La doxilamina puede interferir con las pruebas cutáneas de alergia que utilizan alérgenos. Se recomienda suspender esta medicación al menos tres días antes de comenzar dichas pruebas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Adultos (mayores de 18 años): La dosis recomendada es de 25 mg (1 comprimido). Si se produce somnolencia diurna se recomienda reducir la dosis a 12,5 mg o adelantar la toma para asegurar que transcurran al menos 8 horas hasta la hora de despertarse. La dosis máxima diaria es de 25 mg (1 comprimido). La duración del tratamiento deberá ser tan corta como sea posible. En general, la duración del tratamiento puede oscilar entre unos días y una semana. No deberá administrarse durante un periodo superior a 7 días sin consultar al médico. Aquellos pacientes con trastornos persistentes del sueño deben consultar a su médico. Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de doxilamina en menores de 18 años, por lo que no debe utilizarse el medicamento en esta población.

Mayores de 65 años: Las personas mayores de 65 años son más propensas a sufrir otras patologías que pueden recomendar una reducción de la dosis. En caso de aparición de efectos adversos indeseados se recomienda reducir la dosis a 12,5 mg al día.

Insuficiencia hepática: Dado que este medicamento se metaboliza principalmente en el hígado, debe reducirse la dosis al grado de incapacidad funcional del mismo. Se aconseja disminuir la dosis a 12,5 mg al día. *Insuficiencia renal:* En el caso de pacientes con insuficiencia renal se puede producir una acumulación de doxilamina y sus metabolitos, por lo que se recomienda reducir la dosis a 12,5 mg o controlar el intervalo de tiempo entre la toma del medicamento y la hora del despertar en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. En el caso de control del intervalo se deberá adelantar la toma de Doxilamina para evitar la somnolencia matinal teniendo en cuenta el grado de incapacidad funcional del paciente y las propiedades farmacocinéticas del medicamento.

Los comprimidos deben tomarse 30 minutos antes de acostarse con una cantidad suficiente de líquido (preferiblemente agua). Doxilamina Esteve puede tomarse antes o después de las comidas ya que no hay diferencias en su biodisponibilidad. Doxilamina Esteve no debe tomarse con bebidas alcohólicas.

Condición de venta: Venta Libre

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda la indicación como hipnótico para el producto de la referencia dado que Los estudios que anexa de soporte tienen moderado a alto riesgo de sesgo, la variable desenlace fue medida por el propio paciente y el estudio con polisomnografía fue realizado con voluntarios sanos.

Adicionalmente, si bien el producto puede tener un ligero efecto sedante, esto no amerita una ampliación de indicaciones como hipnóticos para este grupo de medicamentos (antihistamínicos), teniendo en cuenta las características de los mismos y las recomendaciones de asociaciones científicas internacionales sobre las inconveniencias de su uso en este sentido las cuales ratifican la recomendación de la Sala.

3.1.2.2 METREXATO

Expediente : 20121611
 Radicado : 2016188362
 Fecha : 28/12/2016
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta oral contiene 2.5mg de Metotrexato de sodio

Forma farmacéutica: Tableta oral

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, Linfosarcoma y psoriasis. Artritis psoriatica, y alternativo en artritis reumatoide

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, daño hepático y/o renal, discrasias sanguíneas preexistentes.

Advertencias y precauciones: Precauciones

Generales - El metotrexato tiene potencial de toxicidad seria. La frecuencia y la severidad de los efectos tóxicos pueden estar relacionados con dosis o con la frecuencia de administración, sin embargo en todas las dosis fueron observados efectos adversos. Es necesario hacer acompañamiento a los pacientes con tratamiento con metotrexato. La mayoría de las reacciones adversas es reversible, si son detectadas en el inicio. En la ocurrencia de tales reacciones, la dosis deberá ser reducida o el tratamiento interrumpido, uso de medidas apropiadas, incluyendo el uso de leucovorina cálcica si es necesario. Se la terapia con metotrexato fuera reiniciada, se debe comenzar con precaución, considerando la necesidad del tratamiento y con especial atención a las posibles recurrencias de toxicidad.

Exámenes de Laboratorio - pacientes en tratamiento deben ser monitoreados para que los efectos tóxicos sean detectados rápidamente. La evaluación previa al tratamiento debe incluir hemograma, conteo de plaquetas, enzimas hepáticas, evaluación de la función renal y rayos X del tórax. En la terapia de artritis reumatoide y soriasis, se recomienda el monitoreo de estos parámetros, con exámenes hematológicos por lo menos una vez por mes, y evaluación de la función renal y hepática cada 1 o 3 meses. No ha sido establecida, la relación entre la alteración en los exámenes de función hepática y fibrosis o cirrosis hepática. Anormalidades transitorias en exámenes de evaluación de la función hepática fueron observadas con frecuencia después a la administración de metotrexato, sin la necesidad para modificar la terapia. Anormalidades persistentes en estos exámenes previo a la nueva dosis y/o disminución de los niveles séricos de albumina pueden ser indicadores de toxicidad seria hepática y requieren evaluación. Si hay sospecha de alteración pulmonar inducida por el metotrexato, puede ser útil la evaluación de la función pulmonar, especialmente si estuvieran disponibles las condiciones necesarias.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad – no existe ningún estudio controlado en seres humanos en cuanto el riesgo de neoplasia con el metotrexato. Metotrexato fue evaluado en algunos estudios con animales en cuanto el potencial

carcinogénico con resultados sin conclusiones. Sin embargo, existe evidencia que el metotrexato causa daño cromosómico en células somáticas de animales y en las células de la médula ósea en seres humanos, la significancia clínica es incierta. La evaluación del potencial carcinogénico del metotrexato es complicada por la contradictoria evidencia del aumento en el riesgo de ciertos tumores en la artritis reumatoide. Previo al tratamiento con metotrexato debe ser evaluado el riesgo en potencial antes del uso del metotrexato como medicamento único o en combinación con otros, especialmente en niños y adultos jóvenes. El metotrexato causa embriotoxicidad, aborto y defectos fetales en seres humanos. Durante el tratamiento o recién terminado, se han reportado alteraciones en la fertilidad, oligoesperma y alteración menstrual en seres humanos.

Uso durante el embarazo – el producto está contraindicado durante el embarazo.

Uso en lactancia – el producto está contraindicado en lactancia

Uso pediátrico – La seguridad y eficacia del uso del producto en niños no han sido establecidas, excepto en la quimioterapia de cáncer.

Toxicidad en el sistema

Gastrointestinal - si se produce vómito, diarrea y estomatitis, que dé lugar a la deshidratación, el metotrexato debe interrumpirse hasta que se produzca la recuperación. El metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en los casos de úlcera péptica o colitis ulcerosa.

Hematológico - el metotrexato puede deprimir la hematopoyesis y causar anemia, leucopenia y/o trombocitopenia. En pacientes con neoplasia y deficiencia hematopoyética preexistente, el medicamento debe ser utilizado con precaución. En estudios clínicos controlados en artritis reumatoide (n=128), fueron observados dos casos de leucopenia (leucocitos < 3.000/mm³), seis casos de trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm³) y dos casos de pantocitopenia. En la psoriasis y la artritis reumatoide el metotrexato debe ser interrumpido de inmediato si hay una caída significativa en los recuentos sanguíneos. Los pacientes con granulocitopenia severa y fiebre deben ser evaluados de inmediato y por lo general requieren un tratamiento parenteral de antibióticos de amplio espectro.

Hepáticas - El metotrexato tiene potencial para hepatotoxicidad aguda (elevación de las transaminasas) y crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente mortal y por lo general se produce después de un uso prolongado (generalmente dos años o más) y después de una dosis total de al menos 1,5 g. En estudios de pacientes con psoriasis, la hepatotoxicidad parecía estar en función de la dosis total acumulada, aumento de alcoholismo, obesidad y vejez. No ha sido determinada la tasa de incidencia exacta y no son conocidas las tasas de progresión y reversibilidad de las lesiones. Se recomienda especial precaución en presencia de daño hepático preexistente o disfunción hepática. Las pruebas de la función hepática, incluyendo la albúmina en suero, se deben realizar periódicamente, antes de cada tratamiento, pero, con frecuencia, cuando hay un desarrollo normal de la fibrosis o cirrosis. Estas lesiones se detectan solamente por biopsia. En la psoriasis, se recomienda la biopsia hepática cuando la dosis total

acumulada alcanza 1,5 g. La fibrosis o cirrosis moderada suelen determinar la interrupción del tratamiento; fibrosis leve normalmente sugiere repetición de la biopsia después de 6 meses. Alteraciones histológicas leves, como la esteatosis y la inflamación portal de bajo grado son relativamente comunes antes de la terapia. A pesar de estos cambios leves no suelen ser una razón para evitar o interrumpir el tratamiento, el medicamento debe utilizarse con precaución. La experiencia clínica con alteraciones hepáticas en artritis reumatoide es limitada, los factores de riesgo deben ser prevenidos. Las pruebas de la función hepática por lo general no predicen con exactitud los cambios histológicos en esta población. No ha sido establecido cuando realizar biopsia hepática en pacientes con artritis reumatoide, tanto en términos de dosis acumulada como en términos de duración del tratamiento. En un ensayo con 217 pacientes con artritis reumatoide fue realizada la biopsia hepática antes y durante el tratamiento (después de una dosis acumulativa de al menos 1500 mg) y en otro ensayo con 714 pacientes fue realizada la biopsia solamente durante el tratamiento. Fueron diagnosticados 64 casos (7%) de fibrosis, de los cuales 60 eran leves, y 1 (0,1%) de cirrosis. Tinción con reticulina es más sensible en la fase inicial de fibrosis y su uso puede aumentar estos números. Son desconocidos los efectos de un uso más prolongado que pueda aumentar estos riesgos.

Infecciones o estados inmunológicos - El metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en presencia de infección activa y por lo general está contraindicado en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia. La inmunización puede ser ineficaz cuando se administra durante la terapia con metotrexato. Generalmente no se recomienda la inmunización con vacunas virales. Hay reportes de infección diseminada por la vacuna después de la inmunización contra la viruela en pacientes sometidos a tratamiento con metotrexato. Hipogammaglobulinemia se ha notificado en raras ocasiones.

Neurológicas - Existen reportes de leucoencefalopatía, especialmente después de la administración intravenosa de metotrexato en pacientes que habían tenido radioterapia del sistema nervioso central. Leucoencefalopatía crónica también se ha reportado en pacientes con osteosarcoma que recibieron altas dosis o repetidamente asociadas a la leucovorina sin radioterapia. La interrupción del metotrexato no siempre resultó en completa recuperación. Un síndrome neurológico agudo transitorio ha sido observado en pacientes tratados con regímenes de dosis altas.

Pulmonares - síntomas pulmonares (especialmente la tos seca) o neumonitis no específica que ocurren durante el tratamiento con metotrexato pueden ser indicativo de una lesión potencialmente peligrosa y requerir la interrupción del tratamiento y una investigación cuidadosa. Aunque clínicamente es variable, el paciente típico con enfermedad pulmonar inducida por metotrexato presenta fiebre, tos, disnea, hipoxemia, y un infiltrado en la radiografía de tórax, debiendo excluir el proceso infeccioso. Esta lesión puede ocurrir con cualquier régimen de dosificación.

Renal - altas dosis de metotrexato pueden causar lesiones renales que conducen a la insuficiencia renal aguda. La nefrotoxicidad se debe principalmente a la precipitación de metotrexato y del metabolito 7-hidroximetotrexato en los túbulos renales. La función renal debe ser evaluada frecuentemente durante el tratamiento con metotrexato.

Otras precauciones - El metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en presencia de deficiencias. El metotrexato se difunde lentamente hacia el tercer espacio (por ejemplo., Derrame pleural o ascitis). Esto resulta en una vida media plasmática prolongada y toxicidad inesperada. En pacientes con acumulación significativa de líquido en el tercer espacio, es aconsejable eliminar el líquido antes del tratamiento y monitorizar los niveles séricos de metotrexato. Lesiones de psoriasis pueden ser agravadas por la exposición concomitante a la radiación ultravioleta. Dermatitis por radiación y quemaduras de sol pueden regresar por el uso de metotrexato.

Advertencias

El uso de metotrexato en dosis alta requiere un especial cuidado. Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves, el paciente debe ser informado por el médico acerca de los riesgos involucrados y debe ser bajo constante supervisión médica. Han sido reportadas muertes con el uso de metotrexato en el tratamiento de la psoriasis y la artritis reumatoide. En el tratamiento de la psoriasis o la artritis reumatoide, el uso de metotrexato se debe restringir a los pacientes con enfermedad grave, recalcitrante o débiles, que no responden adecuadamente a otras terapias, y sólo cuando se hace el diagnóstico y después de consulta adecuada.

1. Hay informes de que el metotrexato causó la muerte fetal y / o anomalías congénitas. Por lo tanto, no se recomienda para las mujeres que puedan quedar embarazadas, a menos que exista clara evidencia médica que los beneficios esperados superan los riesgos considerados. Pacientes embarazadas con psoriasis o artritis reumatoide no deben recibir metotrexato.
2. El monitoreo periódico de la toxicidad, incluyendo hemograma completo con diferencial, recuento de plaquetas y pruebas de función hepática y renal es parte obligatoria de la terapia con metotrexato. En caso de insuficiencia renal, derrame pleural o ascitis, el seguimiento debe hacerse más seguido.
3. El metotrexato provoca hepatotoxicidad, fibrosis y cirrosis, por lo general, solamente después del uso prolongado. Con frecuencia se observan elevaciones agudas de las enzimas hepáticas; normalmente son transitorias y asintomáticas. La biopsia hepática, después del uso continuo de metotrexato, puede tener cambios histológicos e informes de fibrosis y cirrosis; A menudo, estas últimas lesiones no son precedidas por síntomas o pruebas de función hepática anormal.
4. Enfermedad pulmonar inducida por el metotrexato es una lesión potencialmente peligrosa, que puede ocurrir de forma aguda en cualquier momento durante el tratamiento y ha sido reportada en dosis bajas como 7,5 mg / semana. No siempre

- es completamente reversible. Los síntomas pulmonares (especialmente la tos seca) pueden requerir la interrupción del tratamiento y una investigación cuidadosa.
5. El metotrexato puede producir mielosupresión grave dando lugar a anemia, leucopenia y / o trombocitopenia.
 6. La diarrea y estomatitis ulcerativa requieren la interrupción del tratamiento; Del mismo modo, la enteritis hemorrágica y perforación intestinal puede producirse la muerte.
 7. La terapia con metotrexato en pacientes con insuficiencia renal debe realizarse con extrema precaución y en dosis reducidas, debido a que la disfunción renal disminuye la eliminación de metotrexato.
 8. La supresión inesperada ósea grave (potencialmente mortal) y la toxicidad gastrointestinal se han reportado con la administración concomitante de metotrexato (generalmente en dosis altas), junto con algunos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Reacciones adversas: Las reacciones adversas frecuentemente reportadas en pacientes con artritis reumatoide que afectan el sistema gastrointestinal, incluyen síntomas como la estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Otros efectos adversos frecuentemente relatados son malestar general, fatiga, escalofríos, fiebre, mareos y disminución de la resistencia a infección. Otras reacciones adversas que se han relatado con metotrexato se enumeran a continuación por sistema:

- Sistema digestivo - gingivitis, faringitis, estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hematemesis, melena, hemorragia gastrointestinal y úlceras, enteritis, hepatotoxicidad resultante de atrofia aguda hepática, necrosis, alteración de la grasa, fibrosis periportal o cirrosis hepática.
- Sistema nervioso central - dolor de cabeza, somnolencia, visión borrosa. Afasia, hemiparesia, paresia y convulsiones, han ocurrido después de la administración de metotrexato. Después de dosis bajas, algunos pacientes informaron de sutil disfunción cognitiva transitoria, alteración del estado de ánimo o sensaciones inusuales craneales.
- Sistema pulmonar – Han sido reportadas muertes por neumonitis intersticial y ocasionalmente ha ocurrido enfermedad pulmonar intersticial obstructiva crónica.
- Piel – usualmente han sido relatadas en dosis altas, en quimioterapia antineoplásica. Eritema, prurito, urticaria, fotosensibilidad, alteraciones de pigmentación, alopecia, equimosis, telangiectasia, acné, forunculosis.
- Sistema Urogenital - nefropatía severa o insuficiencia renal, uremia, cistitis, hematuria; ovogénesis o espermatogénesis, oligospermia transitoria, disfunción menstrual, secreción vaginal, infertilidad, aborto, malformación fetal.
- Sangre – usualmente relatadas en dosis altas, en quimioterapia antineoplásica, anemia hipogammaglobulinemia, hemorragia en varios lugares, septicemia.
- Otros - Reacciones raras fueron relacionadas o atribuidas al uso de metotrexato, tales como infección oportunista, artralgia / mialgia, pérdida de la libido / impotencia, trastornos metabólicos, diabetes, osteoporosis, y muerte súbita. Dermatitis por radiación y

quemaduras de sol pueden retornar con el uso de metotrexato. Se reportaron algunos casos de reacciones anafilácticas.

- Reacciones adversas en estudios doble-ciegos de artritis reumatoide – los reportes de reacciones adversas atribuibles al metotrexato (es decir, menos la tasa de placebo) en estudios doble ciegos de 12 a 18 semanas de pacientes con artritis reumatoide (n=128) tratados con dosis bajas de metotrexato oral (7,5 a 15 mg/semana) son nombradas abajo. Todos los pacientes estaban recibiendo antiinflamatorios no esteroideos concomitantemente, y algunos también recibieron dosis bajas de corticosteroides.

Incidencia mayor del 10%: elevaciones en las pruebas de función hepática (enzimas hepáticas) 15%; náuseas / vómitos 10%. Incidencia de 3% a 10%: estomatitis, trombocitopenia (recuento de plaquetas menor que 100.000 / mm³). Incidencia de 1% a 3%: erupción / prurito / dermatitis; diarrea, alopecia, leucopenia (leucocitos <3000 mm³), pancitopenia, mareos, anorexia e infección. La toxicidad pulmonar no fue observada en estos dos estudios. Por lo tanto, la incidencia es de menos de 2,5%. Histología hepática no ha sido evaluada en estos estudios. Incidencia de menos de 1%: dolor en el pecho, epistaxis, prurito, tinnitus, úlceras vaginales.

Otras reacciones menos comunes fueron disminución de hematocrito, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, tos, disuria, molestias oculares, fiebre, sudoración y secreción vaginal.

- Reacciones adversas en psoriasis – no hay estudios controlados recientes con placebo en pacientes con psoriasis. Existen dos informes en la literatura relatando una grande casuística (n = 204, 248) de pacientes con psoriasis tratados con metotrexato. Las dosis variaron hasta 25 mg por semana y el tratamiento fue administrado hasta 4 años. Con excepción de alopecia, fotosensibilidad y quemadura de las lesiones de la piel (cada 3% a 10%), tasas de reacciones adversas en estos informes fueron muy similares a los de los estudios de artritis reumatoide. Lesiones de psoriasis fueron agravadas por la exposición concomitante a la radiación ultravioleta.

Las anormalidades de laboratorio incluyen enzimas hepáticas elevadas, y ocasionalmente, leucopenia.

En general, se considera que la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios están relacionados con la dosis de metotrexato

Interacciones: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no deben administrarse previo o simultáneamente a altas dosis de metotrexato utilizadas en el tratamiento de osteosarcoma. La administración concomitante de algunos AINEs con altas dosis de metotrexato se ha reportado como responsable de los niveles séricos elevados y prolongados de metotrexato, lo que resulta en la muerte debido a una grave toxicidad

gastrointestinal y hematológica. Se debe prestar especial atención cuando los AINEs y los salicilatos se administran concomitantemente con dosis bajas de metotrexato. Hay informes de que estos medicamentos reducen la secreción tubular de metotrexato en modelo animal aumentando su toxicidad. A pesar de las interacciones potenciales, estudios de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide normalmente incluyen el uso concomitante y constante de los AINEs, sin problemas aparentes. Sin embargo, se debe considerar que las dosis en artritis reumatoide (7,5 a 15 mg / semana) son más bajas de las utilizadas en el tratamiento de la psoriasis y que dosis altas pueden conducir a toxicidad inesperada. El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica y puede aumentar la toxicidad en consecuencia del determinado desplazamiento por ciertos medicamentos, tales como salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, y sulfonamidas.

El transporte tubular renal también se ve disminuida por el probenecid, salicilatos y los ácidos orgánicos débiles, tales como los AINEs. El uso de metotrexato con estos medicamentos se debe supervisar cuidadosamente. Antibióticos orales, tales como tetraciclina, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro no absorbibles, pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato o interferir con la circulación enterohepática mediante la inhibición de la flora intestinal y el no metabolismo bacteriano del fármaco. Preparados vitamínicos que contienen ácido fólico o derivados de los mismos pueden reducir la respuesta a la administración sistémica del metotrexato. Los estados de deficiencia de folato pueden aumentar la toxicidad del metotrexato. Se ha reportado que trimetoprim / sulfametoxazol han aumentado la depresión de la médula ósea en algunos pacientes que reciben metotrexato, probablemente debido a un efecto antifolato aditivo. Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando los AINE, los salicilatos y los fármacos mencionados anteriormente se administran de forma concomitante con metotrexato. En pacientes con artritis reumatoide, han sido incluidos ensayos clínicos controlados con el uso de dosis constantes de los AINEs

Vía de administración: Oral.

Dosificación y grupo etario: Psoriasis y artritis reumatoide - el paciente debe estar plenamente informado acerca de los riesgos involucrados y debe ser bajo constante supervisión médica. Se debe realizar periódicamente la evaluación hematológica, de la función hepática, renal y pulmonar; se debe realizar un examen físico y de laboratorio antes y durante el tratamiento con metotrexato. Se deben realizar medidas apropiadas para evitar acontecimientos durante el tratamiento con metotrexato. Tanto el médico como el farmacéutico deben enfatizar a los pacientes que la dosis recomendada se administra semanalmente en la artritis reumatoide y que el uso diario equivocado de la dosis puede generar la toxicidad fatal. Todos los esquemas de dosificación deben ser evaluados para cada paciente de forma individual.

Una dosis inicial de prueba puede ser administrada antes de iniciar el esquema estándar de dosificación para detectar cualquier aumento de la sensibilidad a los efectos adversos.. Hemograma completo y recuento de plaquetas deben ser evaluados durante

7 a 10 días después del inicio del tratamiento. Depresión máxima de la médula puede ocurrir normalmente entre 7 a 10 días.

Psoriasis – esquemas de dosificación recomendadas para el uso de metotrexato oral:

- 1) dosis única semanal: 10-25 mg por semana hasta que se alcance una respuesta adecuada.
- 2) esquema de dosis oral fraccionada: 2,5 mg cada 12 horas por tres dosis. Las dosis en cada uno de los esquemas se pueden ajustar gradualmente para lograr una óptima respuesta clínica; dosis de 30 mg / semana generalmente no debe ser excedida. Después de obtener una óptima respuesta clínica, cada esquema de dosificación debe ser reducido a la menor cantidad de medicamento y con periodos de descanso lo más largos posible. El uso de metotrexato puede permitir el regreso a la terapia tópica convencional, que debe ser fomentada.

Artritis reumatoide - esquemas recomendados de dosis inicial:

- 1) dosis oral única de 7,5 mg una vez por semana.
- 2) Posología oral fraccionada de 2,5 mg, cada 12 horas, por tres dosis administradas como un ciclo, una vez por semana. Las dosis pueden ser ajustadas gradualmente para alcanzar una respuesta óptima, sin embargo no deben exceder, normalmente, una dosis semanal total de 20 mg, se es necesario. Una experiencia limitada muestra un aumento significativo en la incidencia y severidad de reacciones tóxicas serias, especialmente depresión medular, con dosis superiores a 20 mg/semana. Una vez alcanzada la respuesta clínica, cada esquema posológico debe ser reducido, para la menor dosis efectiva posible y con el mayor intervalo posible. La respuesta terapéutica normalmente inicia de 3 a 6 semanas y el paciente puede continuar su mejora por otras 12 semanas o más. En pacientes que no respondan al tratamiento, las posologías de cada esquema deben ser aumentadas a 15 mg/semana, después de 6 semanas. Sin embargo, algunos pacientes pueden ser mantenidos en dosis de 2,5 mg/semana. La duración óptima de la terapia es desconocida. Datos limitados disponibles de estudios a largo plazo indican que la mejoría clínica inicial es mantenida por lo menos 2 años con la terapia de manutención. Cuando el metotrexato es interrumpido, la artritis normalmente empeora dentro de 3 a 6 semanas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016188362

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un estudio de bioequivalencia contra el producto de referencia Ledertrexate de Wyeth de acuerdo con lo establecido en Acta No. 25 de 2016, numeral 3.2.4., ya que el estudio presentado fue hecho frente al producto Reutrexato de Apsen que no es un producto de referencia para Colombia. Adicionalmente, C_{máx} no cumple IC 90% 90-111 y metotrexate es de estrecho margen.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe allegar validación de la metodología analítica completa y adjuntar los resultados de concentración vs tiempo encontrados para los voluntarios incluidos en el estudio.

3.1.2.3. CARBONATO DE MAGNESIO 67 mg, CARBONATO BÁSICO DE BISMUTO 3,3 mg, CARBONATO DE CALCIO 521 mg, BICARBONATO DE SODIO 63,7 mg

Expediente : 20121560
Radicado : 2016187885
Fecha : 27/12/2016
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta masticable contiene 67mg de Carbonato de magnesio + 3.3mg de Carbonato de bismuto + 521mg de Carbonato de calcio + 63.7mg de Bicarbonato de sodio

Forma farmacéutica: Tableta Masticable

Indicaciones: Indicado para el alivio sintomático de la acidez, ardor, y dolor estomacal causados por la hiperacidez gástrica asociada con la gastritis o esofagitis.

Contraindicaciones: No debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, con hipercalcemia o alteraciones renales graves.

Advertencias y precauciones: Deberá considerarse la relación riesgo-beneficio antes de iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, compromiso renal, cirrosis hepática, hipertensión arterial, pacientes que estén utilizando corticoesteroides y mujeres embarazadas o lactantes.

No utilizar durante el embarazo o con dietas de bajo consumo de sal. Los pacientes con enfermedad renal no deberán utilizar este producto sin prescripción médica.

Hasta la fecha no se cuenta con informes de complicaciones de la utilización del producto en ancianos.

Advertencia: este medicamento contiene azúcar, por lo tanto, debe emplearse con precaución en pacientes diabéticos.

El medicamento se encuentra clasificado en la categoría D de riesgo en el embarazo. Por lo tanto, este medicamento no debe utilizarse por mujeres embarazadas sin asesoría médica. Informe inmediatamente a su médico en caso de sospecha de embarazo.

Todos los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

Sobredosis: En caso de consumir accidentalmente dosis muy superiores a las recomendadas, se recomienda tomar las medidas habituales de control de las funciones vitales

Reacciones adversas: A las dosis habituales, no se han observado reacciones adversas importantes. Algunas reacciones pueden asociarse con la utilización del medicamento, por ejemplo:

Reacciones frecuentes (>1/100 y <1/10): diarrea y flatulencias.

Reacciones poco frecuentes (> 1/1.000 y < 1/100): cólicos abdominales, estreñimiento intestinal.

Interacciones: Interacción medicamento-medicamento

El producto puede alterar la absorción de otros fármacos como alendronato, bisacodilo, hierro, itraconazol, cetoconazol, cimetidina, gabapentina, por lo que se recomienda dejar un intervalo de separación de 1 a 2 horas entre la toma del producto y otro medicamento.

Los cambios en el pH de la orina debidos al producto aumentan la excreción urinaria y la disminución de las concentraciones sanguíneas de los salicilatos. El aumento del pH de la orina debido al uso del producto puede disminuir la excreción de fármacos débilmente básicos y aumentar la excreción de fármacos débilmente ácidos.

No se recomienda la administración concomitante con antibióticos de la clase de las tetraciclinas. También debe evitarse la administración del producto con otros antibióticos de la clase de las quinolonas y de las fluoroquinolonas.

Si no puede evitarse la utilización, se recomienda la administración del antibiótico por lo menos con 1 a 2 horas antes de la utilización del antiácido. En el caso de los antibióticos de la clase de las quinolonas y fluoroquinolonas, éstos se pueden administrar 6 horas después de la utilización de los antiácidos.

Como la administración escalonada podría no ser totalmente confiable, deberá controlarse de forma estricta a estos pacientes para evaluar la eficacia del antibiótico.

Atenolol e propranolol no deben administrarse junto con el producto. En caso de que sea necesario, atenolol puede administrarse 2 horas antes o 6 horas después de la administración del antiácido. Con propanol debe evitarse el consumo de antiácidos o administrarse respetando el mayor intervalo posible entre ambos.

La administración de captopril con el producto no se recomienda, no obstante, si no puede evitarse, captopril debe administrarse 2 horas antes de la administración del antiácido. Levotiroxina, cloroquina y deferiprona únicamente pueden administrarse 4 horas después de la utilización de los antiácidos. La fenitoína solamente debe administrarse concomitantemente con antiácidos si es necesario, respetando el mayor intervalo posible entre los dos medicamentos. La quinina no debe utilizarse con antiácidos.

La utilización del producto con glipizida, glibenclamida e insulina puede producir hipoglicemia, por tanto, se recomienda el control de la glucosa en sangre.

Interacciones medicamento-alimento

Evitar utilizar el medicamento con alimentos ácidos.

Interacciones medicamento-sustancias químicas

Evitar el uso del medicamento con bebidas alcohólicas

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Disolver en la boca o masticar 1 o 2 tabletas masticables, según sea necesario. Si los síntomas persisten, repetir cada hora, o según la indicación del médico. No exceder la dosis máxima de 10 tabletas al día.

No es necesario tomar las tabletas con agua.

No deberá tragarse entera la tableta.

Condición de venta: Venta libre

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

- Evaluación farmacológica.
- Información para prescribir versión 1.0 Diciembre 13 de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe anexar estudios clínicos con la asociación de los componentes

del producto de la referencia, que aporten evidencia suficiente para modificar lo establecido en la norma farmacológica 8.1.1.0.N30.

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1 OCTAGAM® 10%

Expediente : 20024145
 Radicado : 2016182373
 Fecha : 19/12/2016
 Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Proteína de los cuales un porcentaje igual o mayor al 95% es inmunoglobulina humana g

Forma farmacéutica:

Indicaciones: Terapia sustituida en:

Síndrome de inmunodeficiencia primaria tales como:

- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencias combinadas severas
- Síndrome de Wiskott Aldrich
- Mieloma o leucemia linfática crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Niños con sida congénito que han tenido repetitivas infecciones bacterianas

Efectos inmunomodulatorio:

- Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos o niños con alto riesgo de sangría o antes de una cirugía para corregir el recuento de las plaquetas. Síndrome de Guillain-barre, enfermedad de Kawasaki, trasplante de medula ósea alogénica.
- Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI)
- Esclerosis múltiple de recaída-remisión posparto (RRMS)

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Advertencias y precauciones: En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con

inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus enCápsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no enCápsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda

- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
 - Antecedentes de aterosclerosis,
 - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
 - Edad avanzada,
 - Disminución en el gasto cardíaco,
 - Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
 - Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
 - Obesidad
 - Diabetes mellitus,
 - Trastorno trombofílico adquirido o congénito
 - Antecedentes de enfermedad vascular, Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.
 - estrógenos
- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia
- Paraproteinemia.
- Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5 %.

Embarazo y lactancia:

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas: En general, pueden ocurrir ocasionalmente diversas reacciones alérgicas y de hipersensibilidad y dolor de cabeza, escalofríos, dolor de espalda, dolor de pecho, fiebre, reacciones cutáneas, vomito, artralgia, baja presión sanguínea y náuseas. Las reacciones a las inmunoglobulinas intravenosas tienden a estar relacionadas con la dosis y tasa de infusión.

Codificado MedDRA 8.1	Común $\geq 1\%$ - $< 10\%$	Inusual $\geq 0.1\%$ $< 1\%$	- Muy raro $< 0.01\%$
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático			Leucopenia; anemia
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad		Hipersensibilidad Shock anafiláctico; reacción anafiláctica; reacción anafilactoide; edema anquioneurótico; edema facial
Trastornos psiquiátricos			Agitación
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Accidente cerebro-vascular; meningitis asépticas: migraña; mareos parestesia

Trastornos cardiacos			Infarto del miocardio; taquicardia; palpitaciones; cianosis
Trastornos vasculares			Trombosis; falla circulatoria periférica; hipotensión; hipertensión
Trastornos respiratorios, mediastinales			Falla respiratoria; embolia torácicos y pulmonar; edema pulmonar; broncoespasmo; disnea; tos
Trastornos gastrointestinales	Nauseas		Vómito, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Eczemas	Urticaria; sarpullido; sarpullido eritematoso; dermatitis; prurito; alopecia
Trastornos del tejido musculo-esquelético y conectivo		Dolor de espalda	Artralgia; mialgia
Trastornos renales y urinarios			Falla renal aguda
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fiebre; fatiga; reacción en el sitio de inyección	Escalofríos; dolor de pecho	Calores; rubor; hiperhidrosis; malestar
Investigaciones			Aumento de enzimas hepáticas: falso positivo de glucosa en sangre

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos indeseables en orden de gravedad decreciente.

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario: La dosis y régimen de dosificación depende de la indicación. En la terapia sustitutiva la dosificación puede ser individualizada para cada paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica.
Se brindan como pauta los siguientes regímenes de dosificación:

Terapia sustitutiva en síndromes de inmunodeficiencia primaria
- El régimen de dosificación debe lograr un nivel de depresión de IgG (medida antes de la siguiente infusión) de al menos 4-6 g/l. Se requieren tres a seis meses después del inicio de la terapia para que haya equilibrio. La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg, seguido de al menos 0.2 g/kg cada tres semanas.

- La dosis requerida para lograr un nivel de depresión de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes.
- El intervalo de dosis cuando se ha logrado el estado estable varía de 2 a 4 semanas.
- Se deben medir los niveles de depresión con el fin de ajustar la dosis y el intervalo de las dosis.

Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; terapia sustitutiva en niños con SIDA e infecciones recurrentes

- La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Purpura trombocitopénica idiopática

- Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1 g/kg en el día uno, que se puede repetir una vez en el lapso de 3 días, o 0.4 g/kg diariamente por dos a cinco días.
- El tratamiento se puede repetir si hay recaída.

Síndrome de Guillain Barre:

- 0.4 g/kg/día a por 3 a 7 días. La experiencia en niños es reducida.

Enfermedad de Kawasaki

- Se deben administrar 1.6-2 g/kg en dosis divididas en dos a cinco días o 2 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Trasplante de médula ósea alogénica

- El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede usarse como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de infecciones y profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped, la dosis se ajusta individualmente.
- La dosis de inicio normalmente es de 0.5 g/kg/semana, iniciando siete días antes del trasplante y por hasta tres meses después de este.
- En caso de falta persistente de producción de anticuerpos, se recomienda la dosis de 0.5 g/kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos regrese a la normalidad.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia sustitutiva en inmunodeficiencia primaria	- Dosis inicial: 0.4 – 0.8 g/kg - En adelante: 0.2 – 0.8 g/kg	Cada 2-4 semanas para obtener nivel de depresión IgG de al menos 4-6 g/l
Terapia sustitutiva en	0.2-0.4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener nivel de al menos 4-6 g/l

inmunodeficiencia secundaria		
Niños con SIDA	0.2-0.4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Inmunomodulación: Purpura trombocitopénica idiopática	0.8-1 g/kg o 0.4 g/kg/día	El día 1, posiblemente repetir una vez en el lapso de 3 días Por 2-5 días
Síndrome de Guillain Barre	0.4 g/kg/día	Por 3-7 días
Síndrome de Kawasaki	1.6-2 g/kg o 2 g/kg	En varias dosis por 2-5 días en asocio con ácido acetilsalicílico En una dosis en asocio con ácido acetilsalicílico
Trasplante de medula ósea alogénica: - Tratamiento de infecciones y profilaxis de enfermedad injerto contra huésped - Falta persistente de producción de anticuerpos	0.5 g/kg 0.5 g/kg	Cada semana del día -7 hasta 3 meses después del trasplante Cada mes hasta que los niveles de IgG retornen a la normalidad

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión 01.2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto de la referencia no ha tenido modificaciones en la composición y el proceso de fabricación del producto.

3.1.3.2 GAMMANORM 1.6 mg/mL

Expediente : 20040003

Radicado : 2016184896
 Fecha : 21/12/2016
 Interesado : Biospifar S.A

Composición: Cada mL contiene 165mg de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo: Tratamiento sustitutivo en adultos y niños en síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como:

- Agammaglobulinemia congénita y hipogammaglobulinemia.
- Inmunodeficiencia variable común (IDCV).
- Inmunodeficiencia combinada severa (SCID).
- Deficiencia subclase IgG con infecciones recurrentes.
- Terapia de reposición en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a alguno de los componentes.
- Gammanorm no se debe administrar por vía intravenosa.
- Gammanorm no se debe administrar por vía intramuscular en casos de trombocitopenia grave y en otros trastornos de la hemostasia.

Advertencias y precauciones: Si se administra por error Gammanorm en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían desarrollar shock.

Ciertos efectos secundarios pueden ocurrir con más frecuencia en personas que están recibiendo Gammanorm por primera vez, o en raras ocasiones, al cambiar los productos de inmunoglobulina humana normal, o cuando se suspende el tratamiento por más de 8 semanas.

"Este medicamento contiene 4,35 mmol (o 100 mg) de sodio por dosis (40 ml). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio

Reacciones adversas: En casos raros Gammanorm puede provocar caída de la presión arterial y reacción de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica) incluso en personas que lo toleraron.

Interacciones: Gammanorm puede debilitar el efecto de las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y varicela.

Vía de administración: Sub Cutánea

Dosificación y grupo etario: Terapia de reemplazo

El tratamiento debe ser iniciado y controlado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la inmunodeficiencia. Puede necesitar ser individualizado para cada paciente dependiendo de la farmacocinética de la dosificación y la respuesta clínica.

Los siguientes regímenes de dosificación se dan como una guía.

Dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g / kg.

Dosis de mantenimiento se administran a intervalos repetidos para alcanzar un acumulado, dosis mensual del orden de 0,4-0,8 g / kg.

Los niveles valle deben medirse con el fin de ajustar el intervalo de dosis y la dosis.

Pacientes pediátricos

Al igual que con los adultos, deben medirse los niveles de IgG con el fin de ajustar el intervalo de dosis y la dosis.

Después de estado estacionario de IgG, la dosis de mantenimiento es aproximadamente 80 a 100 mg / kg / semana. Dosis mensual acumulada del orden de 0,4 hasta 0,8 g / kg

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe actualizar el PSUR ya que el último es del 2012.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe certificar que el producto de la referencia no ha tenido modificaciones en la composición y el proceso de fabricación del producto.

3.1.3.3 TUBERCULINA PPD

Expediente : 20037966

Radicado : 2017001304

Fecha : 06/01/2017

Interesado : Advance Scientific de Colombia S.A.S.

Composición: Cada dosis contiene 5UI de Tuberculinas PPD-S

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Indicaciones Terapéuticas:

Una sola dosis humana para aplicación I.D. es 0.1 ml

La dosis clínica Standard es 5 TU/0.1 ml.

Las soluciones de Tuberculina PPD están listas para ser usadas para la prueba intradérmica de Mantoux para apoyar el diagnóstico clínico de la tuberculosis para:

- Diagnóstico y diagnóstico diferencial de la tuberculosis;
- Detección temprana de tuberculosis en niños;
- Pruebas de infección con M. tuberculosis o mico - bacteria atípica;
- Examen de alergias adquiridas tras la vacuna de BCG;
- Identificación de sujetos para revacunación de BCG.

Personas infectadas con VIH deberían someterse a pruebas de piel de tuberculina como se ha recomendado

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

Advertencias y precauciones: El uso efectivo de pruebas de tuberculina requiere un entendimiento de las características inherentes a la prueba y factores extrínsecos relacionados que tienen influencia en la interpretación de los resultados. La utilidad de la prueba de tuberculina depende de:

- La prevalencia de infección con M. tuberculosis y la relativa prevalencia de reacción cruzada con mico - bacteria no – tuberculosis.
- Vacunación con vacuna BCG.

Reacciones adversas: Efectos No Deseables

Comunes (> 1/100)	Local: Dolor, irritación o incomodidad en el sitio de inyección inmediatamente después de la inyección.
Poco Comunes (< 1/100)	Sistemáticos: Dolor de cabeza, fiebre. Local: Agrandamiento del nodo linfático regional.
Raros (< 1/1.000)	Local: La Hipersensibilidad a la tuberculina puede causar vesiculación y necrosis de la piel. Sistemáticos: Reacciones Anafilácticas.

Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

La respuesta a la Tuberculina PPD puede verse reducida o abolida en sujetos que estén recibiendo corticoesteroides o agentes inmunosupresores; después de la vacunación con vacuna viral viva; después de la administración de inmunoglobulinas. En tales casos la tuberculina no es recomendada.

No se ha reportado ningún caso de incompatibilidades con otras drogas.

Sin embargo, la respuesta a la Tuberculina PPD puede verse reducida o abolida en sujetos que reciben corticoesteroides o agentes inmunosupresores; después de la vacunación con vacuna viral viva; después de la administración de inmunoglobulinas

Vía de administración: Posología y método de administración

La prueba de Mantoux se realiza mediante inyección intradérmica, con jeringa y aguja, 0.1ml de Tuberculina PPD. Para la prueba intradérmica de tuberculina (Mantoux), la dosis estándar es de 5 TU en 0.1ml.

El nombrar y leer la reacción de la tuberculina en la piel y su se completa por un doctor en medicina.

Dosificación y grupo etario:

Una dosis humana sencilla para aplicación I. D. Es de 0.1 ml

La dosis clínica estándar es de 5 TU/0.1 ml.

1. Recién nacidos
2. Niños en edad escolar

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017001304

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

Composición: Cada dosis contiene 5UI de Tuberculinas PPD-S

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Una sola dosis humana para aplicación I.D. es 0.1 mL

La dosis clínica Standard es 5 TU/0.1 ml.

Las soluciones de Tuberculina PPD están listas para ser usadas para la prueba intradérmica de Mantoux para apoyar el diagnóstico clínico de la tuberculosis para:

- Diagnóstico y diagnóstico diferencial de la tuberculosis;
- Detección temprana de tuberculosis en niños;
- Pruebas de infección con *M. tuberculosis* o mico - bacteria atípica;
- Examen de alergias adquiridas tras la vacuna de BCG;
- Identificación de sujetos para revacunación de BCG.

Personas infectadas con VIH deberían someterse a pruebas de piel de tuberculina como se ha recomendado

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

Advertencias y precauciones: El uso efectivo de pruebas de tuberculina requiere un entendimiento de las características inherentes a la prueba y factores extrínsecos relacionados que tienen influencia en la interpretación de los resultados. La utilidad de la prueba de tuberculina depende de:

- La prevalencia de infección con *M. tuberculosis* y la relativa prevalencia de reacción cruzada con mico - bacteria no – tuberculosis.
- Vacunación con vacuna BCG.

Reacciones adversas: Efectos No Deseables

Comunes (> 1/100)	Local: Dolor, irritación o incomodidad en el sitio de inyección inmediatamente después de la inyección.
Poco Comunes (< 1/100)	Sistemáticos: Dolor de cabeza, fiebre. Local: Agrandamiento del nodo linfático regional.
Raros (< 1/1.000)	Local: La Hipersensibilidad a la tuberculina puede causar vesiculación y necrosis de la piel. Sistemáticos: Reacciones Anafilácticas.

Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

La respuesta a la Tuberculina PPD puede verse reducida o abolida en sujetos que estén recibiendo corticoesteroides o agentes inmunosupresores; después de la vacunación con vacuna viral viva; después de la administración de inmunoglobulinas. En tales casos la tuberculina no es recomendada.

No se ha reportado ningún caso de incompatibilidades con otras drogas. Sin embargo, la respuesta a la Tuberculina PPD puede verse reducida o abolida en sujetos que reciben corticoesteroides o agentes inmunosupresores; después de la vacunación con vacuna viral viva; después de la administración de inmunoglobulinas

Vía de administración: Posología y método de administración

La prueba de Mantoux se realiza mediante inyección intradérmica, con jeringa y aguja, 0.1ml de Tuberculina PPD. Para la prueba intradérmica de tuberculina (Mantoux), la dosis estándar es de 5 TU en 0.1ml.

El nombrar y leer la reacción de la tuberculina en la piel y su se completa por un doctor en medicina.

Dosificación y grupo etario:

Una dosis humana sencilla para aplicación I. D. Es de 0.1 ml

La dosis clínica estándar es de 5 TU/0.1 ml.

1. Recién nacidos
2. Niños en edad escolar

Condición de venta: Venta con fórmula médica-Uso institucional

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017001304.

Norma farmacológica: 1.2.0.0.N10

3.1.3.4 FLEXBUMIN 20% ALBUMINA (HUMANA), USP SOLUCION AL 20%

Expediente : 19968918
 Radicado : 2017003989
 Fecha : 16/01/207
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición: Cada 10mL contiene 20g de Albúmina humana

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Hipovolemia, Hipoalbuminemia, Quemaduras, Síndrome de dificultad respiratoria, dificultad respiratoria aguda, nefrosis, antes o después de cirugía de derivación cardiopulmonar, enfermedad neolítica neonatal

Contraindicaciones: Un historial de reacciones alérgicas a la albúmina y a cualquiera de los excipientes es una contraindicación específica del uso de este producto. Flexbumin 20%

También está contraindicado en el caso de pacientes con anemia grave y pacientes con insuficiencia cardíaca.

Flexbumin 20% no debe diluirse con agua estéril para inyección, porque puede causar hemólisis en los receptores. Existe un riesgo de posible hemólisis fulminante e insuficiencia renal aguda por el uso inadecuado de agua estéril para inyección como diluyente de albúmina (humana). Los diluyentes aceptados incluyen cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% en agua.

Advertencias y precauciones:

Precauciones

Hemodinámica

Flexbumin 20% no se debe administrar sin el estricto control hemodinámico. Se deben buscar indicios de insuficiencia cardíaca o respiratoria, insuficiencia renal o aumento de la presión endocraneal.

Hipervolemia/Hemodilución

Flexbumin 20% se debe usar con precaución en afecciones donde la hipervolemia y sus consecuencias, o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente. Los ejemplos pueden incluir, entre otras afecciones: insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión vanees esofágicas, edema pulmonar, diátesis hemorrágica, anemia grave, insuficiencia renal.

Flexbumin 20% debe administrarse por vía intravenosa. La velocidad de administración debe adaptarse de acuerdo con la concentración de la solución y las mediciones hemodinámicas del paciente y no debe superar la velocidad de 1 ml/min en. Pacientes con volumen sanguíneo normal. Una velocidad de administración más rápida podría provocar una sobrecarga circulatoria y edema pulmonar. 11 Ante los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, disnea, congestión de la vena yugular, un aumento en la presión arterial, elevación de la presión venosa central y edema pulmonar, debe detenerse la infusión de inmediato.

Presión arterial

Un aumento en la presión arterial luego de una infusión de albúmina al 20% en el paciente lesionado o en el paciente en postoperatorio necesita de un control cuidadoso para detectar y tratar vasos sanguíneos lesionados que pueden no haber sangrado con una presión arterial baja.

Embarazo: categoría C

No se han realizado estudios de reproducción animal con Flexbumin 20%. Se desconoce si Flexbumin 20% puede causar daño al feto si se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Los médicos deben analizar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en específico antes de prescribir Flexbumin 20%. Flexbumin 20% sólo debe administrarse a una mujer embarazada si es estrictamente necesario.

Lactancia

No se conoce si Flexbumin 20% es excretado en la leche materna. Ya que muchos medicamentos son excretados en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre Flexbumin 20% a una mujer en periodo de lactancia.

Uso pediátrico

Se ha demostrado la seguridad del uso de las soluciones de albúmina en niños siempre que se proporcione la dosis adecuada según el peso corporal; sin embargo, no se ha evaluado la seguridad de Flexbumin 20% en pacientes pediátricos.

Grandes volúmenes

Si deben reemplazarse volúmenes relativamente grandes, es necesario realizar controles de coagulación y de hematocritos. Se deben tomar precauciones para asegurar la sustitución adecuada de otros constituyentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos). Se debe realizar el control hemodinámico correspondiente.

Estado de electrolitos

Cuando se administra Flexbumin 20%, debe controlarse el estado de electrolitos del paciente y asegurar las medidas adecuadas para restaurar o mantener el equilibrio electrolítico

Reacciones adversas:

Reacciones adversas en ensayos clínicos

No existen datos disponibles sobre reacciones adversas en ensayos clínicos llevados a cabo con Flexbumin 20%.

Reacciones adversas informadas después de la comercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas después de la comercialización del producto. Estas reacciones se enumeran en el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) de MedDRA y luego, por término preferido en orden de gravedad.

Trastornos del sistema inmunitario: choque anafiláctico, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad/reacciones alérgicas
 Trastornos del sistema nervioso: cefalea, disgeusia
 Trastornos cardíacos: taquicardia, fibrilación atrial, infarto del miocardio
 Trastornos vasculares: hipotensión, rubefacción
 Trastornos respiratorios, torácicos
 Y del mediastino: disnea, edema pulmonar
 Trastornos gastrointestinales: vómitos, náusea
 Trastornos dérmicos o de tejidos subcutáneos: urticaria, sarpullido, prurito
 Trastornos generales y afecciones en el lugar de Administración: pirexia, escalofríos

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción con Flexbumin 20%.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario: Dosis recomendadas

1. Choque hipovolémico

La dosis de Flexbumin 20% debe adecuarse a cada individuo. En líneas generales, el tratamiento inicial debe estar dentro del rango de 125 a 250 mL para adultos y de 3 a 6 mL por kg de peso para niños. Si la respuesta no es adecuada, se puede repetir la dosis entre 15 y 30 minutos después. En Aquellos pacientes con déficits importantes de volumen de plasma, el reemplazo de albúmina se administra mejor en forma de albúmina (humana) al 5%. Luego de la administración de albúmina adicional o si ha ocurrido una hemorragia, se producirá hemodilución y anemia relativa. Esta afección debe controlarse mediante la administración complementaria de glóbulos rojos compatibles o sangre compatible.

2. Quemaduras

No se ha establecido el régimen terapéutico óptimo de la administración de soluciones coloides y cristaloides después de quemaduras extensas. Cuando se administra flexbumin 20% después de las primeras 24 horas de ocurrida la quemadura, se debe determinar la dosis de acuerdo con el estado del paciente y la respuesta al tratamiento.

3. Hipoalbuminemia

Por lo general, la hipoalbuminemia está acompañada por una deficiencia de albúmina extravascular oculta de igual magnitud. Al determinar la cantidad de

albúmina necesaria para revertir la hipoalbuminemia, se debe considerar el déficit total de albúmina en el cuerpo. Cuando se utiliza la concentración de albúmina sérica del paciente para estimar el déficit, se debe calcular que el compartimiento de albúmina corporal es 80 a 100 mL por kg de peso corporal.

6 La dosis diaria no debe superar los 2 g de albúmina por kilogramo de peso corporal.

4. Enfermedad hemolítica del recién nacido se puede administrar Flexbumin 20% antes o durante la transfusión de intercambio en una dosis de 1 g por kilogramo de peso corporal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017003989

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto de la referencia no ha tenido modificaciones en la composición y el proceso de fabricación del producto.

3.1.3.5 NOVOLIN® R 100 U.I./mL

Expediente : 38292
 Radicado : 2017005329
 Fecha : 18/01/2017
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene 100UI de Insulina Humana ADNr

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Novolin® R está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus

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

Advertencias y precauciones:
 Hiperglucemia

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia.

Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

Hipoglucemia

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® R de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® R, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en la zona de inyección

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® R.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior.

Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar.

Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Novolin® R no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema.

Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre

Reacciones adversas: La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección c más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anomalías refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección). Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones Anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema

angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación

Lipodistrofia

Es poco común que se reporte la lipodistrofia. La lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de inyección

Interacciones: Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Fármacos antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

Vía de administración: Para uso subcutáneo o intravenoso.

Dosificación y grupo etario: La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra

normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

30 minutos después de haber aplicado la inyección, el paciente deberá ingerir alimentos que contengan carbohidratos.

Ajustes de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes de hígado, riñón o que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Asimismo, podría resultar necesario ajustar la dosis si se cambia al paciente de una preparación de insulina a otra

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión STF 2011- 8-0201-50-011-1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto de la referencia no ha tenido modificaciones en la composición y el proceso de fabricación del producto.

3.1.3.6 YERVOY® 5 mg/mL

Expediente : 20031989
 Radicado : 2016185868
 Fecha : 22/12/2016
 Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 5mg de Ipilimumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Yervoy® (Ipilimumab) está indicado para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico

Contraindicaciones: Yervoy® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ipilimumab o a cualquier otro componente de Yervoy®

Advertencias y precauciones: Yervoy® puede producir reacciones adversas inmuno-mediadas severas y fatales, debido a la activación y proliferación de células T. Estas reacciones mediadas por inmunidad pueden comprometer cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas inmuno-mediadas más comunes son: enterocolitis, hepatitis, dermatitis (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica), neuropatía, y endocrinopatía. La mayoría de estas reacciones inmuno-mediadas se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, una minoría ocurrió semanas a meses después de discontinuar Yervoy®. Descontinúe Yervoy® permanentemente e inicie tratamiento con corticosteroide sistémico a dosis alta para las reacciones inmuno-mediadas severas

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se presentaron en los pacientes que recibieron 3 mg/kg de Yervoy® fueron: fatiga, diarrea, prurito, erupción cutánea, y colitis

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con Yervoy®

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Grupo Etario: Adultos

Monoterapia:

La dosis recomendada de Yervoy®, administrado como monoterapia, es 3 mg/kg administrados en forma intravenosa durante 90 minutos, cada 3 semanas, hasta un total de 4 dosis.

Combinación:

La dosis recomendada de Yervoy®, administrado en combinación con nivolumab es la siguiente: Administrar nivolumab 1 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida por Yervoy el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. La dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de nivolumab, es de 3 mg/kg en forma de

infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable. Leer la Información Completa sobre Prescripción para nivolumab antes de iniciar tratamiento

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inseto versión Agosto de 2015 (Rev. Dic 2016)
- Información para prescribir versión Agosto de 2015 (Rev. Dic 2016)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto de la referencia no ha tenido modificaciones en la composición y el proceso de fabricación del producto.

3.1.3.7 METALYSE

Expediente : 19932170
 Radicado : 2017004919
 Fecha : 18/01/2017
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A

Composición: Cada vial contiene 10.000 unidades (50mg) de Tenecteplase

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Metalyse® está indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas

Contraindicaciones:

El tratamiento trombolítico está asociado con riesgo de sangrado. METALYSE® está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Trastorno de sangrado significativo actual o dentro de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- Pacientes que están recibiendo un tratamiento anticoagulante oral eficaz, p. ej., warfarina sódica (INR > 1,3).

- Cualquier antecedente de lesión del sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de columna).
- Hipertensión arterial severa no controlada.
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo en los últimos 2 meses (esto incluye cualquier traumatismo asociado con el IAM actual), traumatismo de cabeza o cráneo reciente.
- Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (> 2 minutos) en las últimas 2 semanas.
- Disfunción hepática severa, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- Úlcera péptica activa.
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida.
- Neoplasia con aumento de riesgo de sangrado.
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda.
- Pancreatitis aguda.
- Hipersensibilidad al principio activo, Tenecteplase, a la gentamicina (un residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes.
- Accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido producido en cualquier momento.
- Accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos.

Advertencias y precauciones:

Metalyse® debe ser formulado por médicos con experiencia en el uso de tratamiento trombolítico y con las instalaciones y los recursos necesarios para monitorear dicho uso. Esto no excluye el uso prehospitalario de Metalyse®. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que cuando se administre Metalyse® se encuentre disponible medicación y equipamiento de resucitación en todo momento.

Intervención coronaria:

Traslado a un establecimiento de intervención coronaria para la intervención coronaria percutánea (ICP) complementaria:

Los pacientes que reciban Metalyse® como tratamiento de recanalización coronaria primaria deben ser trasladados sin demora a un establecimiento que cuente con los recursos y el equipamiento necesario para realizar angiografías e intervenciones coronarias en tiempo y forma dentro de un plazo de 6 a 24 horas o antes si estuviera médicamente indicado.

Intervención coronaria percutánea (ICP) primaria:

Si está programada una ICP primaria de acuerdo con las pautas actuales de tratamiento pertinentes, Metalyse® no se debe administrar como se administró en el estudio ASSENT-4 PCI.

Sangrado:

La complicación más frecuente observada durante el tratamiento con Metalyse® es el sangrado. El uso concomitante de terapia anticoagulante de heparina puede contribuir al sangrado. Dado que la fibrina es lisada durante el tratamiento con Metalyse®, se puede presentar sangrado en los sitios de punción recientes. Por lo tanto, la terapia trombolítica requiere de una cuidadosa atención de todos los posibles sitios de sangrado (lo que incluye los lugares donde se haya realizado inserción de catéteres, punción arterial o venosa, disección o punción por aguja). Durante el tratamiento con METALYSE® se debe evitar el uso de catéteres rígidos e inyecciones intramusculares, así como también todo manipuleo del paciente que no sea imprescindible.

En el caso de que se produzca un sangrado serio, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse de inmediato la administración concomitante de heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas anteriores al inicio del sangrado. En un número reducido de casos, es posible que el paciente no responda a estas medidas conservadoras; en dicha instancia, puede estar indicado el uso criterioso de productos de transfusión. Se debe considerar la transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, repitiendo las evaluaciones clínicas y de laboratorio luego de cada administración. Para la infusión de crioprecipitado es deseable un nivel de fibrinógeno objetivo de 1 g/L. También se deben tomar en consideración los agentes antifibrinolíticos.

El uso del tratamiento con Metalyse® debe ser evaluado cuidadosamente a fin de asegurar que los potenciales riesgos de sangrado estén debidamente compensados por los beneficios esperados en las siguientes situaciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mmHg.
- Sangrado gastrointestinal o urogenital reciente (en los últimos 10 días).
- Cualquier inyección intramuscular conocida reciente (en los últimos 2 días).
- Edad avanzada, es decir, más de 75 años.
- Peso corporal bajo, es decir, < 60 kg.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales: Puede considerarse el uso de Metalyse® cuando la(s) prueba(s) adecuada(s) de la actividad anticoagulante para el/los producto/s en cuestión no indique(n) ninguna actividad clínicamente relevante.

Arritmias:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 08 de 2017 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

La trombólisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas con la reperfusión. Las arritmias de reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa:

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

Tromboembolia:

El uso de Metalyse® puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombo cardíaco izquierdo, por ejemplo, estenosis mitral o fibrilación auricular.

Hipersensibilidad:

No se ha observado formación de anticuerpos a la molécula de Tenecteplase tras el tratamiento. Sin embargo, no existe experiencia sobre la readministración de Metalyse®. Las reacciones anafilactoides asociadas con la administración de Metalyse® son eventos raros en términos de frecuencia, y pueden ser causadas por hipersensibilidad al principio activo Tenecteplase, a la gentamicina (residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. Si se produce una reacción anafilactoide, debe interrumpirse la inyección y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

Reacciones adversas:

Al igual que con otros agentes trombolíticos, la hemorragia es el efecto indeseable más común asociado con el uso de Metalyse®. La hemorragia se puede producir en cualquier sitio o cavidad del cuerpo, y puede dar lugar a situaciones potencialmente mortales, o puede provocar discapacidad permanente o la muerte.

El tipo de hemorragia asociada con la terapia trombolítica se puede dividir en dos grandes categorías:

- Sangrado superficial, normalmente de los sitios de inyección.
- Sangrado interno en cualquier sitio o cavidad del cuerpo.

Con la hemorragia intracraneal, se pueden presentar síntomas neurológicos asociados tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsiones.

Trastornos del sistema inmunitario:

Reacción anafilactoide, que incluye

- Exantema
- Urticaria
- Broncoespasmo
- Edema laríngeo

Trastornos del sistema nervioso:

Hemorragia intracraneal, por ejemplo:

- Hemorragia cerebral
- Hematoma cerebral
- Accidente cerebrovascular hemorrágico
- Transformación hemorrágica de accidente cerebrovascular
- Hematoma intracraneal
- Hemorragia subaracnoidea

Trastornos oculares:

Hemorragia ocular.

Trastornos cardíacos:

Arritmias de reperfusión, tales como:

- Asístoles
- Arritmia idioventricular acelerada
- Arritmia
- Extrasístoles
- Fibrilación auricular
- Bloqueo auriculoventricular de primer grado – bloqueo auriculoventricular completo
- Bradicardia
- Taquicardia
- Arritmia ventricular:
 - Fibrilación ventricular
 - Taquicardia ventricular

Que ocurren en estrecha relación temporal con el tratamiento con METALYSE®.

Las arritmias de reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

Hemorragia pericárdica.

Trastornos vasculares:

Hemorragia.

Embolia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Epístaxis.

Hemorragia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Trastornos gastrointestinales, tales como:

- Hemorragia gástrica
- Hemorragia de úlcera gástrica
- Hemorragia rectal
- Hematemesis
- Melena
- Hemorragia bucal
- Náuseas.
- Vómitos.
- Hemorragia retroperitoneal, por ejemplo:
- Hematoma retroperitoneal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Equimosis.

Trastornos renales y urinarios:

Hemorragia urogenital, como:

- Hematuria
- Hemorragia de las vías urinarias

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración:

Hemorragia en el lugar de la inyección.
Hemorragia en el sitio de la punción.

Investigaciones:

Descenso de la presión arterial.
Aumento de la temperatura corporal.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento:

Embolia grasa, lo que puede provocar las correspondientes consecuencias en los órganos afectados.

Procedimientos médicos y quirúrgicos:
Transfusión

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción entre Metalyse® y los productos medicinales administrados habitualmente a pacientes con IAM. Sin embargo, el análisis de datos de más de 12.000 pacientes tratados durante las Fases I, II y III no reveló interacciones clínicas importantes con los productos medicinales administrados habitualmente en pacientes con IAM y utilizados de manera concomitante con Metalyse®.

Los productos medicinales que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con Metalyse®

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario: Metalyse® se debe administrar en función del peso corporal, con una dosis máxima de 10.000 unidades (50 mg de Tenecteplase). El volumen requerido para administrar la dosis correcta puede calcularse a partir del siguiente esquema:

Categoría del peso corporal de los pacientes (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Volumen correspondiente de solución reconstituida (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 a < 70	7.000	35	7

≥ 70 a < 80	8.000	40	8
≥ 80 a < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

La dosis requerida se debe administrar como bolo intravenoso único a lo largo de 5 a 10 segundos.

Para la administración de Metalyse® puede utilizarse una vía intravenosa preexistente, que solamente se haya utilizado para la administración de solución de cloruro de sodio al 0,9 %. Si se usa una vía, ésta debe enjuagarse después de la inyección de Metalyse® para una correcta administración.

Metalyse® es incompatible con la solución de dextrosa.

Metalyse® no se debe mezclar con otros fármacos, ni en el mismo vial de infusión ni en la misma vía venosa (ni siquiera con heparina).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 20131209
- Información para prescribir versión 0245-06

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto de la referencia no ha tenido modificaciones en la composición y el proceso de fabricación del producto.

3.1.3.8. FACTOR HUMANO ANTI HEMOFÍLICO MÉTODO M HEMOFIL M 250

Expediente : 2011550
 Radicado : 2016101806 / 2016186422
 Fecha : 23/12/2016
 Interesado : Baxalta Colombia SAS

Fabricante : Baxter Healthcare Corporation

Composición: Cada vial con polvo liofilizado para reconstituir a 100 mL contiene: Factor VIII (Human) 250 UI/vial

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Prevención y control de episodios hemorrágicos en pacientes con Hemofilia A (Deficiencia congénita de Factor VIII).

Contraindicaciones: Hemofil M está contraindicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad a la sustancia activa, a los excipientes o a las proteínas de ratón.

Precauciones y Advertencias:

La identificación de defectos de coagulación tales como la deficiencia del factor VIII es fundamental antes de iniciar la administración de Hemofil M.

Hipersensibilidad:

Se han reportado reacciones alérgicas de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxia con Hemofil M, las cuales se han manifestado con broncoespasmo, Disnea, Hipotensión, Dolor en el pecho, edema facial, Urticaria, Erupción cutánea, Enrojecimiento, prurito y náusea.

Anticuerpos neutralizantes:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A. La formación de inhibidores se ha documentado sobre todo en pacientes no tratados previamente. El riesgo de formación de inhibidores se correlaciona con el grado de exposición al Factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición, y con otros factores genéticos y ambientales. El riesgo de formación de inhibidores depende de varios factores relacionados con las características del paciente (p. ej.: tipo de mutación del gen del Factor VIII, antecedentes familiares, origen étnico) lo cuales, se piensa, son los factores de riesgo más significativos para la formación de inhibidores.

Tromboembolismo

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas mencionadas en esta sección han sido identificadas con base en la experiencia de ensayos clínicos de Hemofil M en pacientes tratados previamente con otros concentrados de Factor VIII o productos derivados de la sangre (N = 74) y en pacientes no tratados previamente (previously untreated patients. PUP; N = 50).

Se administró Hemofil M a 11 pacientes no tratados previamente con Factor anti hemofílico (humano). No presentaron señales de hepatitis ni de infección por VIH después de tres a nueve meses de evaluación.

En un estudio de 25 pacientes tratados con Hemofil M y controlados de tres a seis meses, no hubo datos de respuesta inmunitaria a las proteínas de ratón. Se han administrado más de 1.000 infusiones de Hemofil M como parte de ensayos clínicos.

En cuanto a episodios señalados, sólo se tienen informes de un episodio aislado de sensación de opresión en el pecho, uno de aturdimiento y uno más de mareos. Además de un paciente que dijo sentir un sabor inusual en la boca después de cada infusión.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización:

Además de ensayos clínicos. Se tienen informes de las siguientes reacciones adversas como parte de la experiencia posterior a la comercialización del producto. Enumeradas según la Clase de sistema de órganos (SOC) de MedDRA y luego por Término preferido.

Trastornos del Sistema Inmunitario: Reacción anafiláctica y reacciones por hipersensibilidad

Trastornos Oculares: Deterioro visual e hiperemia ocular

Trastornos Cardíacos: Cianosis, bradicardia y taquicardia

Trastornos Vasculares: Hipotensión y enrojecimiento

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino: Broncoespasmo, disnea, tos e hiperventilación

Trastornos Gastrointestinales: Diarrea, vómito, náusea y dolor abdominal

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo: Urticaria, exantema, prurito e hiperhidrosis

Trastornos Generales y del Sitio de Administración: Edema facial, edema, escalofríos, fatiga, dolor en el pecho, dolor musculoesquelético e irritabilidad.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de Factor VIII la ubicación y magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. El control cuidadoso de la terapia de Factor VIII es de particular importancia en los casos de cirugía mayor o episodios de sangrado posiblemente mortales. El grupo etario está dirigido a niños y adultos según esquema de dosificación.

El grupo etario esta dirigido a niños y adultos según esquema de dosificación.

Vía de Administración: Vía Intravenosa.

Interacciones: No han sido desarrollados estudios para evaluar este ítem

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014497 emitido mediante Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.3.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica del producto biológico nuevo
- Información para prescribir radicada bajo No. 2016186422

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.3.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial con polvo liofilizado para reconstituir a 100 mL contiene: Factor VIII (Human) 250 UI/vial

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Prevención y control de episodios hemorrágicos en pacientes con Hemofilia A (Deficiencia congénita de Factor VIII).

Contraindicaciones: Hemofil M está contraindicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad a la sustancia activa, a los excipientes o a las proteínas de ratón.

Precauciones y Advertencias:

La identificación de defectos de coagulación tales como la deficiencia del factor VIII es fundamental antes de iniciar la administración de Hemofil M.

Hipersensibilidad:

Se han reportado reacciones alérgicas de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxia con Hemofil M, las cuales se han manifestado con broncoespasmo, Disnea, Hipotensión, Dolor en el pecho, edema facial, Urticaria, Erupción cutánea, Enrojecimiento, prurito y náusea.

Anticuerpos neutralizantes:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A. La formación de inhibidores se ha documentado sobre todo en pacientes no tratados previamente. El riesgo de formación de inhibidores se correlaciona con el grado de

exposición al Factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición, y con otros factores genéticos y ambientales. El riesgo de formación de inhibidores depende de varios factores relacionados con las características del paciente (p. ej.: tipo de mutación del gen del Factor VIII, antecedentes familiares, origen étnico) los cuales, se piensa, son los factores de riesgo más significativos para la formación de inhibidores.

Tromboembolismo

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas mencionadas en esta sección han sido identificadas con base en la experiencia de ensayos clínicos de Hemofil M en pacientes tratados previamente con otros concentrados de Factor VIII o productos derivados de la sangre (N = 74) y en pacientes no tratados previamente (previously untreated patients. PUP; N = 50).

Se administró Hemofil M a 11 pacientes no tratados previamente con Factor anti hemofílico (humano). No presentaron señales de hepatitis ni de infección por VIH después de tres a nueve meses de evaluación.

En un estudio de 25 pacientes tratados con Hemofil M y controlados de tres a seis meses, no hubo datos de respuesta inmunitaria a las proteínas de ratón. Se han administrado más de 1.000 infusiones de Hemofil M como parte de ensayos clínicos.

En cuanto a episodios señalados, sólo se tienen informes de un episodio aislado de sensación de opresión en el pecho, uno de aturdimiento y uno más de mareos. Además de un paciente que dijo sentir un sabor inusual en la boca después de cada infusión.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización:

Además de ensayos clínicos. Se tienen informes de las siguientes reacciones adversas como parte de la experiencia posterior a la comercialización del producto. Enumeradas según la Clase de sistema de órganos (SOC) de MedDRA y luego por Término preferido.

Trastornos del Sistema Inmunitario: Reacción anafiláctica y reacciones por hipersensibilidad

Trastornos Oculares: Deterioro visual e hiperemia ocular

Trastornos Cardíacos: Cianosis, bradicardia y taquicardia

Trastornos Vasculares: Hipotensión y enrojecimiento

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino: Broncoespasmo, disnea, tos e hiperventilación

Trastornos Gastrointestinales: Diarrea, vómito, náusea y dolor abdominal

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo: Urticaria, exantema, prurito e hiperhidrosis

Trastornos Generales y del Sitio de Administración: Edema facial, edema, escalofríos, fatiga, dolor en el pecho, dolor musculoesquelético e irritabilidad.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de Factor VIII la ubicación y magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. El control cuidadoso de la terapia de Factor VIII es de particular importancia en los casos de cirugía mayor o episodios de sangrado posiblemente mortales. El grupo etario está dirigido a niños y adultos según esquema de dosificación.

El grupo etario esta dirigido a niños y adultos según esquema de dosificación.

Vía de Administración: Vía Intravenosa.

Interacciones: No han sido desarrollados estudios para evaluar este ítem

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir radicada bajo No. 2016186422

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

3.1.3.9. EQVINOX

Expediente : 20109942

Radicado : 2016069110 / 2016190033

Fecha : 30/12/2016

Interesado : Strenuus Pharma LLC

Fabricante : Mylan Laboratories Limited (Sterile Product Division)

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

Forma farmacéutica: Solución para inyección

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

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

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

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

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

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

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

Precauciones y Advertencias:

Las heparinas de bajo peso molecular no se deben utilizar de forma intercambiable ya que difieren en su proceso de fabricación, los pesos moleculares, las actividades específicas anti Xa, unidades y dosificación. Esto da lugar a diferencias en la farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ejemplo, actividad anti-IIa, y las interacciones de plaquetas). Por lo tanto, se requiere especial atención y el cumplimiento de las instrucciones de uso específicas para cada especialidad farmacéutica.

La enoxaparina es para ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina, con o sin trombosis.

Como hay un riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también se produce con heparinas de bajo peso molecular, el seguimiento de recuento de plaquetas regular debe ser considerado antes, durante y después del tratamiento con estos agentes. La trombocitopenia si se producen, por lo general aparece entre los días 5 y 21 días después del comienzo de la terapia. Por lo tanto, se recomienda que los recuentos de plaquetas sean medidos antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica y luego regularmente durante el tratamiento. En la práctica, si se observa una disminución significativa confirmada del recuento de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe ser cambiado a otra terapia.

La inyección de enoxaparina, como con cualquier otra terapia anticoagulante, debe utilizarse con precaución en los casos de alto potencial de sangrado, tales como: hemostasia deteriorada, antecedentes de úlcera péptica, ictus isquémico, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía diabética, reciente neurocirugía o cirugía oftalmológica.

Al igual que con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio. Si se produce una hemorragia, y a veces anemia, el origen de la hemorragia se debe investigar y un tratamiento adecuado debe ser instituido.

La heparina puede suprimir la secreción adrenal de aldosterona que conduce a la hiperpotasemia, especialmente en pacientes tales como aquellos con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, un potasio plasmático elevado o tomando medicamentos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración del tratamiento, pero generalmente es reversible. El potasio plasmático debe medirse en pacientes con riesgo antes de iniciar el tratamiento con heparina y un monitoreado regularmente a partir de entonces especialmente si el tratamiento se prolonga más allá de unos 7 días.

Anestesia espinal / epidural:

Se han dado casos de hematomas intra-espinales reportados con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal / epidural o punción espinal que resulta en la parálisis a largo plazo o permanente. Estos eventos son poco frecuentes con regímenes de dosis de enoxaparina sódica de 40 mg al día o más baja. El riesgo es mayor con los regímenes de dosis más altas de enoxaparina sódica, el uso de catéteres permanentes tras una intervención o el uso concomitante de fármacos adicionales que afectan a la hemostasia, tales como los AINEs. El riesgo también parece ser aumentado por punción

neuroaxial traumática o repetida, o en pacientes con antecedentes de cirugía de la columna vertebral o deformidad de la columna vertebral.

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

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

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

Procedimientos de revascularización coronaria Percutáneos:

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

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

Prótesis valvulares cardiacas:

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

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

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, se produce un aumento en la exposición a la enoxaparina lo que aumenta el riesgo de sangrado. Dado que la exposición a enoxaparina es significativamente mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml / min) se recomiendan ajustes entre los rangos de dosis terapéuticas y profilácticas. Aunque no se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml / min)

y leve (depuración de creatinina 50-80 ml / min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa. En el tratamiento infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), los datos son limitados en pacientes con niveles de creatinina superiores a los 220 y 175 mmol / L para los hombres y mujeres, respectivamente.

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

Pacientes obesos:

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

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

Pruebas de laboratorio:

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

Reacciones adversas:

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

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

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuente. Estas incluyeron hemorragias mayores, reportadas como máximo en el 4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos¹). Algunos de estos casos han sido mortales.

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

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

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

¹En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas

por una disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores

Trombocitopenia y trombocitosis:

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

* Incremento de plaquetas > 400 G/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

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

Clase sistema-órgano MedDRA	Todas las indicaciones
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	<i>Frecuentes:</i> Reacción alérgica <i>Raras:</i> Reacción anafilactoide / anafiláctica (ver también Experiencia post-comercialización).
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	<i>Muy frecuentes:</i> Aumento de enzimas hepáticas

	(principalmente transaminasas**)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema	Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema Poco frecuentes: Dermatitis bullosa
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes: Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección* Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección
Investigaciones	Raras: Hipercaliemia

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

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

Experiencia post-comercialización:

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

- Trastornos del sistema inmunitario
- Reacción anafiláctica / anafiláctica incluyendo shock
- Trastornos del Sistema Nervioso
- Dolor de cabeza
- Trastornos vasculares
- Los casos de hematoma espinal (o hematoma neuroaxial) han sido reportados con el uso concurrente de inyección de enoxaparina sódica, así como la anestesia espinal / epidural o punción espinal. Estas reacciones han dado lugar a diferentes grados de lesiones neurológicas, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático
 - Anemia hemorrágica
 - Los casos de trombocitopenia inmuno-alérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se vio complicada por infarto orgánico o isquemia de miembros.
 - Eosinofilia
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 - La vasculitis cutánea, necrosis de la piel por lo general se producen en el lugar de la inyección (estos fenómenos han sido por lo general precedidos por púrpura o placas eritematosas, infiltradas y dolorosas).

El tratamiento con inyección de enoxaparina sódica debe interrumpirse.

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

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

- Alopecia
- Trastornos Hepatobiliares
 - Lesión hepática hepatocelular
 - Lesión hepática colestásica
- Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético
 - Osteoporosis después de la terapia a largo plazo (más de 3 meses)

Interacciones:

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

puede evitar, la enoxaparina se debe utilizar con un seguimiento clínico y de laboratorio cuidadoso.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa:

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

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

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

Tratamiento del tromboembolismo venoso:

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

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

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

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

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

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

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

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

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

Prevención de la formación de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:

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

Pacientes Mayores:

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

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

Niños: No se recomienda, dosis no establecidas.

Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal severa:

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

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

Ajuste de la dosis para los intervalos de dosis profilácticas

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

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

Insuficiencia renal moderada y leve:

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

Anestesia espinal / epidural:

Para los pacientes que reciben anestesia epidural.

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

Peso corporal:

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

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

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

Técnica de inyección subcutánea:

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

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

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

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

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

Para la inyección intravenosa, o bien el vial multidosis o 60 mg, 80 mg o 100 mg en jeringas precargadas se pueden utilizar. La enoxaparina sódica debe administrarse por vía intravenosa. No se debe mezclar o coadministrar con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con todos los demás medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe ser lavado con una cantidad suficiente de solución salina o solución de dextrosa antes de y después de la administración intravenosa en bolo de

enoxaparina sódica para borrar el puerto del fármaco. La enoxaparina sódica se puede administrar de manera segura con solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua.

- Bolo inicial de 30 mg

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

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

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

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

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

Retirar 30 ml de la bolsa de infusión con una jeringa y desechar el líquido. Inyectar el contenido completo de la enoxaparina 60 mg jeringa prellenada de sodio en 20 ml del restante en la bolsa. Mezclar suavemente el contenido de la bolsa. Retirar el volumen requerido de solución diluida con una jeringa para la administración en la línea intravenosa (usando un sitio de inyección apropiado o puerto).

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

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

Peso (kg)	Dosis requerida (mg)	(0,3)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 3 mg/ml
--------------	-------------------------	-------	---

		(ml)
45	13.5	4.5
50	15	5
55	16.5	5.5
60	18	6
65	19.5	6.5
70	21	7
75	22.5	7.5
80	24	8
85	25.5	8.5
90	27	9
95	28.5	9.5
100	30	10
105	31.5	10.5
110	33	11
115	34.5	11.5
120	36	12
125	37.5	12.5
130	39	13
135	40.5	13.5
140	42	14
145	43.5	14.5
150	45	15

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012485 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.3.4, 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, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.3.10. ENOXALOW

Expediente : 20007984
 Radicado : 2015113723
 Fecha : 02/03/2016
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Cada Jeringa prellenada contiene:

	Enoxalw 20mg/0,2mL	Enoxalw 40mg/0,4mL	Enoxalw 60mg/0,6mL	Enoxalw 80mg/0,8mg
Enoxaparina sódica	20mg	40mg	60mg	80mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda ya establecida con o sin embolia pulmonar;
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas, asociadas a cirugía ortopédica o a cirugía general
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas en cama debido a enfermedades agudas, incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves y enfermedades reumáticas.
- Prevención de la coagulación del circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis en pacientes renales crónicos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica;
- Endocarditis bacteriana aguda o pacientes portadores de endocarditis y prótesis valvular;
- Alteraciones graves de la hemostasis;
- Lesiones orgánicas que lleven al sangrado;
- Trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de enoxaparina;
- Úlcera gastroduodenal activa;
- Accidente cerebrovascular reciente, con excepción de la existencia de embolización sistémica;
- Asociación con agentes antiplaquetarios (ticlopidina, salicilatos, dipiridamol) y antiinflamatorios no hormonales.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

La enoxaparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular.

Así como ocurre con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangrado con el uso de enoxaparina sódica.

En pacientes con bajo peso (mujeres <45kg y hombres <57kg) el uso de la enoxaparina sódica, sin que la dosis profiláctica haya sido ajustada de acuerdo al peso, puede resultar en mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se aconseja realizar control clínico.

Insuficiencia de los riñones: en pacientes con insuficiencia renal severa, el ajuste de la dosis es recomendado.

Insuficiencia del hígado: debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cuidado en pacientes con insuficiencia del hígado.

Precauciones:

La enoxaparina sódica debe ser usada con cuidado en pacientes con alto riesgo de hemorragia mencionada a continuación: antecedentes de úlcera del estómago o del duodeno; mal funcionamiento del hígado; derrame reciente; presión arterial muy elevada, no controlada y sin tratamiento; pacientes diabéticos con problemas en los ojos; pacientes que hicieron operación reciente de ojos y de los nervios.

Ante la ocurrencia de sangrado, el origen de éste debe ser investigado y el tratamiento adecuado debe ser instituido.

Puede ocurrir trombocitopenia, en general entre el 5° y 21° día después del inicio del tratamiento. Se debe por lo tanto, realizar el recuento plaquetario antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con enoxaparina sódica. Si el valor del recuento plaquetario cae entre 30 y 50%, el tratamiento debe ser suspendido. Así como con otros anticoagulantes, se han relatado casos de hematoma intra-espinal con el uso de enoxaparina sódica junto con anestesia espinal/peridural, que puede resultar en parálisis prolongada o permanente. Esos eventos son raros con el uso de dosis de hasta 40mg/día de enoxaparina sódica. En dosis superiores el riesgo está aumentado, bien como en casos de uso concurrente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, uso de catéter epidural postoperatorio, traumatismos o punciones espinales repetidas.

El uso de Enoxalow® así como de otras enoxaparinas sódicas no fue adecuadamente estudiado para casos de trombofilia en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Han sido relatados casos aislados de trombosis con prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis mecánicas valvulares que recibieron enoxaparina para trombofilia. Algunos de estos casos fueron en gestantes en las que la trombosis resultó en óbitos materno y fetal. Gestantes con prótesis mecánicas valvulares cardíacas pueden presentar mayor riesgo para tromboembolismo.

La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extremo cuidado en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por la heparina, con o sin trombosis. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede persistir por varios años. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas in vivo de agregación plaquetaria tienen valor predictivo limitado. La decisión del uso de enoxaparina sódica en dichos casos debe ser tomada por un especialista.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: a ejemplo de lo que puede ocurrir con otros anticoagulantes puede surgir sangrado en la presencia de factores de riesgo asociados como por ejemplo, lesiones orgánicas que pueden llevar al sangrado, procedimientos quirúrgicos, la utilización concomitante de determinados medicamentos. Se debe investigar el origen del sangrado y adoptar el tratamiento adecuado. Sangrados intensos vienen siendo descritos, incluso retroperitoneal e intracraneal, algunos de los cuales fatales. También se han relatado hematomas intra-espinales con el uso de la enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción espinal. Estas reacciones pueden provocar varios grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis por tiempo prolongado o permanente.
- Trombocitopenia: han sido descritos casos de trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de tratamiento, así como casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis. En algunos casos, ocurrió complicación de la trombosis con infarto o isquemia de extremidad.
- Reacciones locales: dolor, hematoma, irritación local después de la administración subcutánea. En raras ocasiones se han relatado casos de aparición de nódulos inflamatorios endurecidos. En general, estos desaparecieron después de algunos días y no obligaron a la suspensión del tratamiento.

También fue rara la ocurrencia de necrosis cutánea en el local de aplicación de heparina y de heparina de bajo peso molecular. Esta reacción es, generalmente, precedida por púrpura o placas eritematosas.

- Otras reacciones: a pesar de raras, han sido descritas reacciones alérgicas cutáneas (erupción bullosa) y reacciones anafilactoides. También se han relatado elevaciones asintomáticas y reversibles, afectación de los recuentos plaquetarios y en los niveles de enzimas hepáticas.

Interacciones:

Se recomienda la interrupción del uso de medicamentos que afecten la hemostasis antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que su uso sea estrictamente indicado, tales como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluyendo el ceterolaco;
 - Dextrano 40, ticlopidina y clopidogrel;
 - Glicocorticoides sistémicos;
 - Agentes trombolíticos y anticoagulantes;
 - Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIa.
- En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar Enoxalw[®] (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y de laboratorio apropiado.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

Adultos

1. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y recaídas y en la profilaxis de la tromboembolia pulmonar.

La posología de Enoxalw[®] (enoxaparina sódica) se determina por la predisposición individual a ocurrir la tromboembolia venosa en situaciones desencadenantes tales como cirugía, inmovilización prolongada y trauma, entre otras. De este modo, se consideran en riesgo moderado los individuos que presenten los siguientes factores de predisposición: edad superior a 40 años, obesidad, várices de los miembros inferiores, neoplasia distal, enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, estrogenoterapia, puerperio, infecciones sistémicas, entre otros. Se consideran en alto riesgo los individuos con antecedentes de tromboembolia venosa previa, neoplasia abdominal o pélvica, cirugía ortopédica mayor de los miembros inferiores, entre otros.

Administración por vía subcutánea

Pacientes quirúrgicos:

- En pacientes que presenten riesgo moderado de tromboembolia (por ejemplo: cirugía abdominal), la profilaxis se obtiene con la dosis recomendada de Enoxalw[®] (enoxaparina sódica) 20 mg una vez al día por vía subcutánea. En la cirugía general, la primera inyección debe administrarse 2 horas antes de la intervención quirúrgica.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia (por ejemplo: cirugía ortopédica), la profilaxis de la tromboembolia se obtiene con sólo una inyección diaria subcutánea de Enoxalw[®] (enoxaparina sódica) 40 mg (0,4 ml - correspondiente a 4.000 U.I. anti-Xa). La primera inyección debe aplicarse 12 horas antes de la intervención.

La duración del tratamiento depende de la persistencia del riesgo tromboembólico, en general, hasta la deambulación del paciente (como promedio, de 7 a 10 días después de la intervención). Puede ser apropiada una duración de tratamiento más prolongada en algunos pacientes y éste debe continuarse mientras haya riesgo de tromboembolia venosa y hasta la deambulación del paciente.

Se ha comprobado que la administración única diaria de 40 mg de Enoxalow[®] (enoxaparina sódica) por 3 semanas además de la profilaxis inicial (en general, después del alta hospitalaria) ha sido beneficiosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.

Pacientes clínicos:

La dosis recomendada para pacientes clínicos es de 40 mg de enoxaparina sódica, una vez al día, administrados por vía subcutánea. La duración del tratamiento debe ser de, por lo menos, 6 días, y debe continuarse hasta la deambulaci3n total del paciente, por un período máximo de 14 días.

2. Prevenci3n de la coagulaci3n del circuito extracorp3reo durante la hemodiálisis

Administraci3n por vía intravenosa:

La dosis recomendada es de 1 mg/Kg de Enoxalow[®] (enoxaparina sódica) inyectada en la línea arterial del circuito, al inicio de la sesi3n de hemodiálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesi3n con duraci3n de 4 horas. En el caso de aparici3n de anillos de fibrina o de una sesi3n más larga que lo normal debe administrarse una dosis complementaria de 0,5 a 1,0 mg/Kg de Enoxalow[®] (enoxaparina sódica). En pacientes con alto riesgo hemorrágico, la dosis debe reducirse a 0,5 mg/Kg cuando el acceso vascular sea doble o a 0,75 mg/Kg cuando el acceso vascular sea simple.

3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda

La posología de Enoxalow[®] (enoxaparina sódica) recomendada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda es de 1,5 mg/kg, una vez al día o 1 mg/kg, dos veces al día, administrados por vía subcutánea. Para pacientes con tromboembolia complicada, se recomienda la dosis de 1 mg/kg, dos veces al día.

La enoxaparina sódica es prescrita generalmente por un período medio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con Enoxalow[®] (enoxaparina sódica) debe mantenerse hasta el inicio del efecto terapéutico del anticoagulante oral, medido a través del tiempo de protrombina o del INR (de 2 a 3).

Poblaciones Especiales:

Ancianos:

No es necesario realizar un ajuste posol3gico en ancianos, a no ser que haya perjuicio de la funci3n renal.

Niños:

Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal grave: es necesario realizar un ajuste posol3gico en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposici3n a la enoxaparina sódica está significativamente aumentada en esta poblaci3n.

Para uso terapéutico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
1mg/kg, dos veces al día	1mg/kg una vez al día
1,5 mg/kg una vez al día	1mg/kg una vez al día

Para uso profiláctico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
40 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día
20 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día

Estos ajustes posológicos no se aplican en la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderada: aunque no se recomienda realizar ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min), es aconsejable llevar a cabo una vigilancia clínica cuidadosa.

Insuficiencia hepática:

Debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cautela en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de Administración: IV/SC

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000579 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario

-Inserto versión 7000183-03

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

3.1.3.11. ENOXPAR® INYECTABLE

Expediente : 20099025
 Radicado : 2015123605
 Fecha : 01/03/2016

Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 0.2 mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica equivalente a 2000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.4 mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica equivalente a 4000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.6 mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica equivalente a 6000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.8 mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica equivalente a 8000 U.I (10%)

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

Indicaciones: Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardiaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular, hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ECV hemorrágico reciente.

Precauciones y Advertencias:

No administré el fármaco por vía intramuscular.

El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis. Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

- General: Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser intercambiadas unidad por unidad, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en

farmacocinética y actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.

- **Hemorragias:** Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si el sangrado ocurre, el origen de la hemorragia deberá ser investigado e instituido el tratamiento apropiado. Debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como hemostasis alterada antecedentes de úlcera péptica, evento cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente, uso concomitante con medicamentos que alteren la hemostasis, antecedente de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis, en procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea.
- **Hemorragias en ancianos:** Los ancianos pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado, con rangos de dosis terapéuticas. Realizar un cuidadoso control clínico.
- **Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas:** Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.
- **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.
- **Peso corporal:** En mujeres de bajo peso (<45Kg) y hombres de bajo peso (<57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.
- **Trombocitopenia inducida por heparina:** Monitoreo de plaquetas: La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.

- Pruebas de laboratorio: A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado). Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.
- Anestesia espinal y/o epidural: Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/ analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/ espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.
- Procedimiento de resvascularización coronaria percutánea: Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.
- Embarazo y lactancia: Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.

- Otros: El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.
- Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.
- Reacciones locales: Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.
- Otras: Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilactoideas. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.
- Reacciones que requieren atención médica: Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.
- Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas: Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones: No mezclar con otros productos

Dosificación y Grupo Etario:

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica de origen venoso, en particular cuando puede estar asociada con cirugía general y ortopédica: En pacientes con un riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o de 40 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico

- En cirugía ortopédica.

Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días. En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continúa con

40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

- Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día, vía subcutánea. El tratamiento con la enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: La enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día. El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).

- Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por

un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

- Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una Sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.

- Insuficiencia renal: Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina \leq 30 mL/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica ésta incrementada significativamente en este grupo de pacientes.

- Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Vía de Administración: Solucion inyectable

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000750 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.15., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto radicado bajo el número de la referencia

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

3.1.3.12. CLENOX®

Expediente : 19947837 / 19950452 / 19950453 / 19953050

Radicado : 2015029532 / 2015146620
 Fecha : 11/03/2015
 Interesado : Procaps S.A

Composición:

Cada jeringa prellenada x 0,4mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica
 Cada jeringa prellenada x 0,2mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica
 Cada jeringa prellenada x 0,6mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica
 Cada jeringa prellenada x 0,8mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticoagulante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica a la heparina estándar u otras heparinas de bajo peso molecular. Desórdenes hemorrágicos mayores y condiciones de alto riesgo de hemorragia no controlada, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico reciente. pacientes con desordenes hemorrágicos agudos o potenciales incluyendo hemofilia, endocarditis bacterial subaguda, período post-operatorio, daño hepático o renal, hipertensión severa, úlcera gástrica o duodenal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015011054, emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.2.10., En el sentido de solicitar un plazo de 5 meses atendiendo las siguientes consideraciones:

- Que los análisis solicitados mediante el Auto No. 2015011054, previo concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos – SEMPB, mediante acta referida en el mismo se encuentran establecidos en el documento: Guidance for Industry Immunogenicity-Related Considerations for the Approval of Low Molecular Weight Heparin for NDAs and ANDAs, el cual corresponde al borrador de una guía propuesta publicada por la Food and Drug Administration – FDA en Abril de 2014 y que se encuentra aún en evaluación por parte de ese ente regulador, sin embargo fue asumida y aplicada por la Comisión Revisora SEMPB.
- Que a pesar de lo reciente en la guía de Estado Unidos y que en Colombia no se ha acogido formalmente por el INVIMA en cabeza del MSPS y que tampoco existen actualmente guías de Inmunogenicidad emitidas oficialmente que reglamenten el decreto 1782/15, consideran que por naturaleza del producto; esta relaciona una serie de pruebas que aclaran cualquier inquietud con respecto a las heparinas de bajo peso molecular.

- Allegan los análisis realizados a la fecha y los que se encuentran pendientes por su realización.
- De igual manera solicitan sea tenido en cuenta que actualmente lo que están tramitando es una renovación del registro Sanitario del producto Clenox® en las concentraciones de 20,40, 60 y 80mg y que estos oriductos han estado comercializados por más de 10 años desde el momento que fueron concedidos los registros sanitarios en el 2005; lo cual se puede traducir en millones de dosis aplicadas en pacientes con excelentes resultados de calidad y eficacia en Colombia y en otros países a los cuales se exportan estos mismos productos.
- Por otra parte solicitan sean valorados de igual manera los reportes de Farmacovigilancia que han sido reportados a INVIMA en los cuales se puede evidenciar el comportamiento del producto a lo largo de 10 años de comercialización.

Por último, el estudio de Bioequivalencia presentado no fue tenido en cuenta para soportar un requisito nuevo que fue exigido en Acta No. 14 de 2014; por el contrario fue creado un nuevo requisito para la renovación de un registro sanitario ya existente desde hace 10 años y comercializado por igual tiempo. Por lo anterior, solicitan que sean armonizados los requisitos para registro y renovación de este tipo de productos por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

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

3.1.3.13. RITUXIMAB 100mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN RITUXIMAB 500mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente: 20103488
 Radicado: 2015167018
 Fecha: 04/08/2016
 Interesado: Tecnoquímicas S.A.
 Fabricante: Sinergium Biotech S.A.

Composición:

Cada vial de 100 mg de Rituximab
 Cada vial de 500 mg de Rituximab

Forma Farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

- * En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.
 - * En pacientes con Linfoma Folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.
 - * En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.
-
- * En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Células B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona).

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.

Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR):

*En pacientes adultos con Artritis Reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).

*Rituximab en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

En pacientes adultos con estas patologías, Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides (PAM).

Contraindicaciones:

- * Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

- * Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas
- * Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea:

- * Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas.

- * Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- * Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y Advertencias:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad.

El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JCy repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su cuidador, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora. Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la cesación del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Liberación de Citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento.

Las reacciones de infusión causadas por Rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primer infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte.

Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25.000/\text{mm}^3$) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

Se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema.

Este síndrome puede estar asociado con algunas características del Síndrome de lisis tumorales tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia,

insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen Síndrome de Liberación de Citoquinas Grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el Síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el Síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del Síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del Síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

Reacciones mucocutáneas severas:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 08 de 2017 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

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, Síndrome de Stevens- Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa, necrosis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneas mucosas severas. La seguridad de la readministración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada. Reactivación de virus de hepatitis B En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anticore positivo (anti HBc+).

La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anticore positivo y anticuerpos anti HBs positivo) Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc.

En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más allá del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab.

En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado.

No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, ésta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

Trastornos cardíacos:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 08 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

Toxicidad hematológica:

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab, antes de cada ciclo.

En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma completo semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

Infecciones:

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes con hipogammaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Descontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento antimicrobiano apropiado. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones.

El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento.

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso pos comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

Inmunizaciones:

Debe examinarse el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. En pacientes con AR la vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto, no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes con AR tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor.

Obstrucción intestinal y perforación:

Dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación en algunos casos desencadenando la muerte, pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia.

Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal.

Toxicidad renal:

Toxicidad renal severa, incluso fatal puede suceder luego de la administración de Rituximab en pacientes con LNH, ésta se vio en pacientes con Síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH en tratamiento conjunto con cisplatino. Esta combinación es desaconsejada. Monitorizar cercanamente buscando signos de falla renal y discontinuar la terapia con Rituximab ante aumento de creatinina u oliguria.

Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

No se recomienda Rituximab en poblaciones con Artritis Reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo /beneficio favorable.

Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs):

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab.

Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con Rituximab.

La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del tratamiento con Rituximab, no ha sido estudiada aún en pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM).

Neoplasias malignas:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab.

La duración de las citopenias causadas por Rituximab se puede extender durante meses más allá del período de tratamiento.

Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en ciclos posteriores

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

Reacciones Adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión.

La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab. Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30 - 55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30 -50% de los pacientes.

Las reacciones adversas graves al medicamento, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- * Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral).
- * Infecciones.
- * Eventos cardiovasculares.
- * Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras $\leq 1/10.000$). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

Infecciones:

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B

Raras: Infecciones virales graves.

Trastornos hematopoyéticos:

Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia.
 Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,
 Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.
 Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM. Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.
 Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.
 Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral, Síndrome de liberación de citoquinas.
 Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad.
 Poco frecuentes: Disgeusia.
 Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.
 Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

Trastornos de los sentidos:

Frecuentes: Lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.
 Muy Raras: Pérdida grave de visión.
 Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos.
 Poco frecuentes: Insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardiasupraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.
 Raras: Acontecimientos cardíacos graves.
 Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.
 Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.

Poco frecuentes: Asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Nauseas

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia.

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

Frecuentes: Urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos depiel.

Muy Raras: Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

Los siguientes eventos han sido notificados como eventos adversos durante los estudios clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de Rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Reacciones Relacionadas con la Infusión:

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron

durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, atiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria.

La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

Infecciones:

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia.

Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales.

La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C.

Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3 - 4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC.

Se ha observado una progresión del Sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con Sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones Adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles.

Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con Rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia, neutropenia y pancitopenia.

Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infecciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/L$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más Hierro. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones

adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un período de 4 meses.

Reacciones Cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas.

Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de observación. Los eventos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación.

En los ensayos que evalúan Rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximab quimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia.

Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab - quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Sistema respiratorio:

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos neurológicos:

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento.

No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento.

En contraste, tres pacientes (1,5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios.

Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral.

En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

En pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con Rituximab, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró Rituximab en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario luego de la inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab.

En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de Rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como monoterapia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los grados y las reacciones adversas al medicamento grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad Bulky.

La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento: El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de Rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento de cualquier grado y reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como terapia de combinación en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado $\frac{3}{4}$ fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (<65 años).

Experiencia en Artritis Reumatoidea:

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: 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 $< 1/1.000$) Y muy raras $\leq 1/10.000$.

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones.

Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones:

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tiña pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

Raras: Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor oro faríngeo, edema periférico, eritema.

Poco frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión como edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide, hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples Ciclos de Tratamiento

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de reacciones adversas al medicamento similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las reacciones adversas al medicamento tras la primera exposición a Rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionadas con la infusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento). La exacerbación de artritis reumatoidea y las infecciones fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión.

El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones. Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes.

No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte

Infecciones:

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 pacientes-año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos IV, fueron del 4 por 100 pacientes-año. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes: Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B:

La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían Rituximab

Cardiovascular:

Se notificaron eventos cardíacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 pacientes-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 pacientes-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardíacos (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Anomalías de laboratorio:

Se observó hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab.

No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia.

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia.

En el período de poscomercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

En un ensayo clínicos llevados a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ hasta el 6° mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias, anemia, leucocitopenia, edema periférico, fatiga, insomnio, aumento de ALT, tos, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas.

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión

fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente.

Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

Las infecciones fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61/99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46/98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 pacientes-año, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM):

En el ensayo con controlador activo, doble ciego, se permitió la administración de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes que manifestaron una recaída de la enfermedad. Los escasos datos descartan cualquier conclusión con respecto a la seguridad de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes con GW y PAM.

Inmunogenicidad:

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos). No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Anomalías de laboratorio:

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad).

En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad

Comunes) grado 3 o neutropenia severa. En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias.

El efecto de ciclos múltiples de Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y Fludarabina o Ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la Fludarabina y Ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con Metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con Artritis Reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con Artritis Reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien paciente/ año, comparado con 4,97 por cien paciente/ año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Poblaciones Especiales Fertilidad / Embarazo:

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos.

No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de Rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B.

Lactancia:

Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños.

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento:

Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab.

Linfoma No-Hodgkin Folicular:

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a) Terapia Combinada:

Inducción: En pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375mg/m² de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción Rituximab se sugiere un esquema con 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

- En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III –IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m² de superficie corporal) administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes:

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal según el siguiente esquema:

Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m² el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han

establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

La dosis sugerida es de 375mg/m² previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m² el día 1 de ciclos 2 a 6.

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del Síndrome de Lisis Tumoral.

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10⁹/l se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m² de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

Artritis Reumatoidea:

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de Metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (ejemplo: Paracetamol) y un antihistamínico (ejemplo: difenilhidramina).

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión IV con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día IV durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según

el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab. La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido.

Se recomienda para pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por Pneumocystis Jiroveci (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 del 2016, numeral 3.1.3.3. Para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica del producto biológico y somete a evaluación el Inserto versión Julio de 2015 y la Información para prescribir versión Julio/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.

3.1.3.14. BLAUMUNO

Expediente : 20102584
Radicado : 2016160792
Fecha : 11/11/2016
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada mililitro contiene Inmunoglobulina humana 50 mg de los cuales al menos el 95% es IgG

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Terapia de reemplazo en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria como:
 - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita
 - Inmunodeficiencia variable común
 - inmunodeficiencia combinada grave
 - Síndrome de Wiskott Aldrich.

- Mieloma o Leucemia Linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones recurrentes.
- Niños con SIDA congénita e infecciones recurrentes.
- Inmunomodulación:
 - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corrección del número de plaquetas.
 - Síndrome de Guillain Barré.
 - Enfermedad de Kawasaki.
 - Trasplante alogénico de médula ósea

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente con información que relacione el paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
 - Antecedentes de aterosclerosis,
 - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
 - Edad avanzada,
 - Disminución en el gasto cardiaco,
 - Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas,
 - Trastorno trombofílico adquirido congénito
 - Antecedentes de enfermedad vascular,
 - Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos
- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa. Estas reacciones incluyen las siguientes:
 - Necrosis tubular aguda
 - Nefropatía tubular proximal
 - Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

Insuficiencia renal pre-existente

Diabetes mellitus,

Hipovolemia,

Medicamentos nefrotóxicos concomitantes

Pacientes mayores de 65 años,

Sepsia

Paraproteinemia

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión SMA durante el transcurso de varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ,l/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorearse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento, Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos ASA.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5%.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual, existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico, En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Población pediátrica:

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente pueden ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ej. A, B, D, pueden interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de Coombs). Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que este asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos es las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubeola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar maquinas.

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas: Reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, presión sanguínea baja y dolor moderado en la lumbar pueden ocurrir ocasionalmente.

Raramente inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita disminución de la presión sanguínea y, en casos aislados, choque anafiláctico, en pacientes que hayan demostrado que no hipersensibilidad a administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica /hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias han sido observadas con inmunoglobulina humana normal.

Interacciones: Aumento transitorio de diversos anticuerpos pasivamente transferidos en la sangre del paciente que puede resultar en resultados positivos falsos en pruebas serológicas.

Transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ejemplo, A, B y D pueden interferir con algunas de las pruebas serológicas de células rojas aloanticuerpos (por ejemplo la Vacunas con virus atenuado vivo La administración de inmunoglobulina puede disminuir por lo menos de 6 semanas a 3 meses la eficacia de vacunas de virus atenuado vivo como sarampión, rubeola, paperas y varicela. Después de la administración del producto, debe permitirse un tiempo de 3 meses antes de la vacunación con virus atenuado vivo. En casos de sarampión, esta disminución puede persistir por 1 año.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

En terapia de remplazo, se recomienda que la dosis necesaria sea individualizada para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. El siguiente régimen de dosis es dado como una orientación.

Terapia de Remplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria.

La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg seguida por al menos 0.2 g/kg a cada 3 semanas.

La dosis requerida para obtener un nivel de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando el estado de equilibrio es obtenido varía de 2 a 4 semanas.

Terapia de remplazo en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes, terapia de remplazo en niños con SIDA e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg a cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica idiopática

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1g/kg en el primer día, que puede ser repetido una vez a cada 3 días, ó 0.4 g/kg diariamente por 2 a 5días. El tratamiento puede ser repetido si un relapso ocurre.

Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día por 3 a 7 días. La experiencia en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

1.6-2.0 g/kg deben ser administrados en dosis divididas por 2 a 5 días ó 2.0 g/kg como dosis única. Pacientes deben obtener tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico. Trasplante alogénico de medula ósea

El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede ser utilizado como parte del régimen de condicionamiento y después del trasplante.

La dosis inicial es normalmente de 0.5 g/kg/semana, iniciando de 7 días antes del trasplante y hasta 3 meses después del trasplante. En caso de la persistencia de la falta de producción de anticuerpos, la dosis de 0.5 g/kg/mes es recomendada hasta la normalización de los niveles de anticuerpos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 02

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.

3.1.3.15. AVEGRA®

Expediente : 20119562
 Radicado : 2016170742
 Fecha : 29/11/2016
 Interesado : Biotoscana Farma S.A.
 Fabricante : Biocad S.A.C.

Composición:

Cada Vial por 4 mL contiene 100 mg de bevacizumab
 Cada Vial por 16 mL contiene 400 mg de bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución Concentrada para infusión

Indicaciones: Avegra® está indicado en adultos para el tratamiento de:

Carcinoma de colon o recto

Avegra® en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

Cáncer de mama

Avegra® en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico.

Avegra® en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considera apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia incluidos taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes que contienen taxanos y antraciclinas como tratamiento adyuvante dentro de los últimos 12 meses deben excluirse del tratamiento con Avegra en combinación con capecitabina

Cáncer de pulmón no microcítico de histología predominantemente diferente a células escamosas

Avegra® añadido a la quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recurrente no resecable de histología predominantemente diferente a células escamosas.

Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recurrente no resecable con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Cáncer de células renales

Avegra® en combinación con el interferón alfa-2a está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales metastásico y/o avanzado.

Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo

Avegra®, en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo avanzado (estadios IIIB, IIIC y IV según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)).

Avegra® , en combinación con carboplatino y gemcitabina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con primera recurrencia de cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo sensible al platino que no hayan recibido

terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Avegra® en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo recurrente resistente al platino que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Glioblastoma Avegra® está indicado para el tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos posterior a terapia previa. La eficacia de bevacizumab en el tratamiento del glioblastoma se basa en la mejora de la tasa de respuesta objetiva. No existen datos que demuestren mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o aumento de la supervivencia con bevacizumab.

Carcinoma de cuello uterino

Avegra®, en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no pueden recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de adultos con carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquier otro componente del producto.
- Hipersensibilidad a las Células de Ovario de Hamster Chino (CHO) productoras u otro recombinante humano o anticuerpos humanizados.
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso especiales

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse (o indicarse) claramente en la historia clínica el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

Los pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar perforaciones gastrointestinales y perforaciones en la vesícula biliar cuando reciben tratamiento con bevacizumab. El proceso inflamatorio intrabdominal puede ser un factor de riesgo de perforaciones gastrointestinales en los pacientes con carcinoma metastásico de colon o

recto, por lo tanto, se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo de perforación GI en los pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico y todos los pacientes con perforaciones GI presentaban antecedentes de radiación previa. La terapia debe suspenderse de forma permanente en los pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente, o metastásico se encuentran en mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de fístulas GI-vaginales y todos los pacientes con fístulas GI-vaginales presentaban antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en el campo de la radiación previa es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

Fístulas no GI

Los pacientes tratados con bevacizumab podrían estar en mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se debe suspender Avegra de forma permanente en pacientes con fístulas traqueoesofágicas (TE) o cualquier fístula Grado 4.

La información disponible sobre el uso continuo de bevacizumab en pacientes con otras fístulas es limitada.

En los casos de fístulas internas que aparecen en lugares diferentes al tracto gastrointestinal debe considerarse la suspensión de Avegra.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar de forma adversa el proceso de cicatrización de heridas. Se han reportado complicaciones serias de cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. No debe iniciarse la terapia durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En los pacientes que experimenten complicaciones de cicatrización de heridas durante la terapia, deberá interrumpirse el tratamiento hasta que la herida haya cicatrizado completamente. La terapia debe interrumpirse cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha reportado raramente fascitis necrotizante, incluso casos fatales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta condición usualmente es secundaria a las complicaciones de cicatrización de heridas, las perforaciones gastrointestinales o la formación de fístulas.

En el estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias en la cicatrización de heridas (dehiscencia de la

herida de la craniotomía y fuga de líquido cefalorraquídeo) fue del 3,6% en los pacientes tratados con bevacizumab en un solo agente y del 1,3% en los pacientes tratados con Bevacizumab más irinotecan.

El tratamiento con Avegra® debe interrumpirse en los pacientes que desarrollan fascitis necrotizante, y debe iniciarse el tratamiento apropiado de inmediato.

Hipertensión

Se observó mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Avegra. No existe información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al momento de inicio de la terapia. Generalmente se recomienda supervisar la tensión arterial durante la terapia.

En la mayoría de los casos la hipertensión se controló adecuadamente utilizando un tratamiento antihipertensivo estándar apropiado para la situación del paciente afectado. No se recomienda el uso de diuréticos para manejar la hipertensión en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia basado en cisplatino. Avegra debe suspenderse permanentemente si la hipertensión medicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Existen reportes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el SEPR, un trastorno neurológico raro que puede manifestarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: crisis epilépticas, cefalea, alteración del estado mental, trastornos visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante imágenes diagnósticas cerebrales, preferiblemente imágenes de resonancia magnética (IRM). En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos que incluya control de la hipertensión junto con la suspensión de Avegra. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia de bevacizumab en pacientes que experimentaron previamente el SEPR.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden estar en mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando reciben tratamiento con bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que todos los grados de proteinuria pueden estar relacionados con la dosis. Se recomienda monitorear la proteinuria mediante análisis de orina con tiras reactivas antes y durante la terapia. Se observó proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab. La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab se encuentran en mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Avegra debe suspenderse permanentemente en pacientes que experimenten hemorragia Grado 3 o 4 durante la terapia con Avegra

Los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) no tratada se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con bevacizumab, con base en los procedimientos de imágenes diagnósticas o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en dichos pacientes no se ha evaluado de forma prospectiva

en ensayos clínicos aleatorizados. Debe monitorearse a los pacientes en busca de signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y el tratamiento con Avegra debe suspenderse en los casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita o coagulopatía adquirida, o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras estaban recibiendo la terapia no parecen presentar aumento en la tasa de hemorragia Grado 3 o superior cuando se tratan con una dosis completa de warfarina y bevacizumab concomitantemente.

Hemorragia/hemoptisis pulmonar

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden estar en riesgo de hemorragia/hemoptisis pulmonar seria, y en algunos casos fatal. Los pacientes con hemorragia/hemoptisis pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre) no deben recibir tratamiento con Avegra.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se reportaron reacciones consistentes con ICC. Los hallazgos variaron entre disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo e ICC sintomática que requirieron tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución durante el tratamiento con Avegra en pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas tales como enfermedad de las arterias coronarias preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva.

La mayoría de pacientes que experimentaron ICC habían tenido cáncer de mama metastásico y habían recibido tratamiento previo con antraciclinas, habían sido sometidos previamente a radioterapia para la pared torácica izquierda o presentaban otros factores de riesgo para ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no las habían recibido antes, no se observó aumento en la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con el tratamiento únicamente con antraciclinas. Las reacciones Grado 3 o más de ICC fueron un poco más frecuentes entre los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Esto es consistente con los resultados de pacientes de otros estudios de cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento simultáneo con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3)

Neutropenia e infecciones

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), en pacientes tratados con algún régimen de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento de CPNM, CMM, y en combinación con paclitaxel y topotecán en el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones a la perfusión o de hipersensibilidad. Se recomienda supervisión estricta del paciente durante y después de la administración de Avegra, como se espera para cualquier perfusión de anticuerpos monoclonales humanizados terapéuticos. Si se produce una reacción, se debe suspender la perfusión y administrar terapias médicas apropiadas. No se justifica la premedicación sistemática.

Osteonecrosis de la mandíbula (OM)

Se han reportado casos de OM en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab que en su mayoría habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, y para quienes la OM es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando se administre bevacizumab y bifosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y odontología preventiva apropiada antes de iniciar el tratamiento con Avegra. En los pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos intravenosos deben evitarse, en lo posible, los procedimientos dentales invasivos.

Uso intravítreo

Avegra no está formulado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han reportado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares serias después del uso intravítreo no aprobado de bevacizumab extraído de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyen endoftalmítis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmítis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de la retina, desgarro del epitelio pigmentario retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han resultado en diferentes grados de pérdida de la visión, incluida ceguera permanente.

Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Se ha demostrado reducción de la concentración del VEGF circulante después de la terapia anti-VEGF intravítrea. Se han reportado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar la fertilidad femenina. Por lo tanto, deben discutirse estrategias de preservación de la fertilidad con las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Avegra

Reacciones adversas: No informa

Interacciones: Efecto de los antineoplásicos sobre la farmacocinética de bevacizumab
Con base en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional se considera que no existe interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia coadministrada, con la farmacocinética de bevacizumab. No se presentó diferencia estadísticamente significativa ni clínicamente relevante en la depuración de bevacizumab en los pacientes que recibieron bevacizumab como monoterapia en comparación con los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con el interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab sobre la farmacocinética de otros antineoplásicos

Los resultados de un ensayo realizado para estudiar la interacción medicamentosa no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecán y su metabolito activo SN38.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, ni sobre la farmacocinética de oxaliplatino, determinado por la medición del platino libre y total.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer renal no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética del interferón alfa-2a.

El efecto potencial de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina se investigó en pacientes con CPNM no escamoso. Los resultados del ensayo no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino. Debido a la alta variabilidad entre pacientes y al muestreo limitado, los resultados de dicho ensayo no permitieron extraer conclusiones firmes relacionadas con el impacto de bevacizumab sobre la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y malato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se reportó anemia hemolítica microangiopática (AHM) en 7 de 19 pacientes tratados con una combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y malato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHM es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia, y trombocitopenia. Además, se observó hipertensión (incluida crisis hipertensiva), aumento de la creatinina, y síntomas neurológicos en algunos de estos pacientes. Todos estos hallazgos fueron reversibles después de suspender la administración de bevacizumab y malato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y CMM.

Radioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) en combinación con regímenes de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales del RFCE no deben administrarse para el tratamiento de CMCR en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab. Los resultados de los estudios fase III aleatorizados PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CMCR sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales anti-RFCE panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, está asociado con disminuciones en la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG), y con aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab más quimioterapia sola.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario: Avegra debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CMCR)

La dosis recomendada de Avegra, administrada como perfusión intravenosa, es 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea del NSCLC no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Avegra® se administra junto con la quimioterapia basada en platino por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos de Avegra® como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avegra es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se ha demostrado beneficio clínico en los pacientes con CPNM con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Tratamiento de primera línea de NSCLC no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib.

Las pruebas de mutación de EGFR deben realizarse antes del inicio del tratamiento con la combinación de Avegra® y erlotinib. Es importante que se elija una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsas falsas o falsas positivas.

La dosis recomendada de Avegra® cuando se usa además de erlotinib es de 15 mg / kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento con Avegra®, además del erlotinib, continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para la posología y el método de administración de erlotinib, consulte la información completa sobre prescripción de erlotinib.

Cáncer de células renales metastásico (CCRM) y/o avanzado

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Glioblastoma

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo

Tratamiento de primera línea: Avegra se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad, durante máximo 15 meses o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible al platino: Avegra se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente al platino: Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes medicamentos: paclitaxel, topotecán (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Avegra se administra en combinación con topotecán (en los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de cuello uterino

Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores: no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes adultos mayores.

Pacientes con insuficiencia renal: no se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: no se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños y adolescentes. El uso de bevacizumab en pacientes menores de 18 años de edad no está aprobado. En las indicaciones aprobadas no existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica.

Avegra no debe utilizarse en niños de 3 a menos de 18 años de edad con glioma de alto grado recurrente o progresivo debido a que existen inquietudes sobre su eficacia.

No se recomienda reducir la dosis en caso de reacciones adversas. Si se considera indicado, la terapia debe suspenderse permanentemente o interrumpirse temporalmente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Version 1_ Basado en PiL versión 3 06.10.2016
- Información para prescribir Version 1_ Basado en SmPC versión 3 06.10.2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de

Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.

3.1.3.17. JINTROLONG

Expediente : 20111141
 Radicado : 2016082956 / 2016177402
 Fecha : 12/12/2016
 Interesado : Laboratorios Delta S.A.
 Fabricante : Genescience Pharmaceuticals CO. LTD

Composición: Cada vial contiene 54UI / 9.0mg / 1,0 mL somatropina pegilada (origen ADN_r) inyección

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Retraso del crecimiento pediátrico, debido a la secreción inadecuada de GH endógena

Contraindicaciones:

- Jintrolong no debe ser utilizado para la retinopatía diabética proliferativa aguda o la no proliferativa severa.
- Jintrolong no debe ser utilizado para el propósito de crecimiento en niños con epífisis cerradas.
- Jintrolong no debe utilizarse en pacientes con infecciones graves generalizadas que presentan crisis agudas.
- Jintrolong no se debe utilizar para los pacientes que tienen tumores potenciales, los cuales presenten signos progresivos, o pacientes con diagnóstico de tumores.

Precauciones y advertencias:

- La dosis farmacológica de acción corta de rhGH puede aumentar la mortalidad en pacientes con enfermedades críticas agudas en las unidades de cuidados intensivos debido a complicaciones después de cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. La seguridad del tratamiento continuo con la hormona de crecimiento en pacientes que reciben dosis de reemplazo para indicaciones aprobadas que al mismo tiempo desarrollan estas enfermedades no se ha establecido. Por lo tanto, el beneficio potencial de la continuación del tratamiento con hormona de crecimiento en

pacientes con enfermedades críticas agudas debe sopesarse frente al riesgo potencial.

- Se requiere la confirmación del diagnóstico antes de la iniciación del tratamiento. La terapia con JINTROLONG debe ser prescrita directamente por médicos calificados. En pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste por los médicos antes del tratamiento con JINTROLONG.
- El uso simultáneo de la terapia con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de la hormona del crecimiento. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben tener su dosis de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar un efecto inhibitor sobre el JINTROLONG.
- Puede ocurrir deslizamiento de la cabeza femoral en pacientes con trastornos endocrinos . La evaluación debe hacerse con cuidado si surge cojera durante el tratamiento con JINTROLONG.
- A veces el JINTROLONG puede reducir la sensibilidad a la insulina. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar la intolerancia a la glucosa.
- El tratamiento con insulina puede ser necesario si la glicemia basal supera 10 mmol / l durante el tratamiento. Si la glicemia basal no puede ser controlada con una dosis de insulina superior a 150UI / día, se debe detener el tratamiento con JINTROLONG.
- El área de la inyección debe ser variada para evitar la lipodistrofia.
- Los atletas deben ser administrados con precaución.
- Si los pacientes tienen dolor de cabeza severo o recurrente, deficiencia visual, náuseas o vómitos durante el tratamiento, se sugiere hacer el examen de fondo, para comprobar si existe edema de papila. Si existe, se debe considerar el diagnóstico de la hipertensión intracraneal benigna, y detener el tratamiento de JINTROLONG. No hay pruebas suficientes que se pueda utilizar para guiar el ensayo clínico para eliminar los pacientes con hipertensión intracraneal para su posterior procesamiento actualmente. Si el tratamiento con hormona de crecimiento se reinició, el síntoma hipertensión intracraneal se debe controlar cuidadosamente.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas Muy frecuentes ($\geq 10\%$)

En el tratamiento temprano, se puede producir en algunos pacientes la retención transitoria de líquidos periféricos, tales como edema de párpados, las manos y los pies. Durante el tratamiento, algunos pacientes pueden sufrir de hipotiroidismo subclínico, y esto indica que la disminución total de, y algunas veces se acompaña con el aumento de la TSH.

Reacción adversa común (1% ~ 10%, incluyendo 1%): Dolor en las articulaciones.

Reacción adversa rara (0,1% ~ 1%, incluyendo 0.1%) Sólo unos pocos pacientes pueden tener reacciones en el punto de la inyección, dolor transitorio en las articulaciones y aumento transitorio de la insulina.

Todas las reacciones adversas mencionadas anteriormente en los ensayos clínicos en fase II y III son todos transitorios. Se sugiere que la función tiroidea se debe supervisar periódicamente durante la administración de JINTROLONG, y, se debe iniciar el reemplazo de la hormona tiroidea en caso necesario, a fin de no tener un impacto negativo en la eficacia de la hormona del crecimiento.

Interacciones:

Al mismo tiempo el uso de la terapia con glucocorticoides puede inhibir el efecto promotor del crecimiento de JINTROLONG. Generalmente, cuando JINTROLONG se administra en combinación con glucocorticoides, la dosis de glucocorticoides no puede exceder de 10-15 mg CORT / m² de área de superficie. Al mismo tiempo el uso de esteroides andrógenos no puede aumentar aún más la tasa de crecimiento.

No hay incompatibilidad con otros fármacos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de administración debe estar sujeta a los médicos. La dosis recomendada es de 0,2 mg / kg / hora, una vez a la semana por inyección subcutánea (en el parte superior del brazo, el muslo o abdomen alrededor del ombligo).

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012862, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.7., Con el fin de continuar con el porcesos de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 Junio 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.

3.1.3.18. MABALL 100 MABALL 500

Expediente : 20111833
 Radicado : 2016091853 / 2016174669
 Fecha : 06/12/2016
 Interesado : Akar Colombia S.A.S
 Fabricante : Hetero Drugs Limited, Unit-III

Composición:

Cada 10 mL contiene 100 mg de rituximab
 Cada 50 mL contiene 500 mg de rituximab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable concentrada

Indicaciones:

Rituximab está indicado para el tratamiento de:
 Linfoma no Hodgkin (NHL):

- Pacientes adultos, hombres y mujeres de 18 años o mayores.
- Pacientes que necesitan una prescripción o requieren administración de Hetero-Rituximab con el fin de ser evaluables.
- Los pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin incluyen los siguientes subtipos:
 - a) Células grandes B difusas previamente sin tratar, NHL CD20 positivo en combinación con el CHOP u otros regímenes quimioterapéuticos en base a antraciclina.

- b) NHL de células grandes B, CD20 positivo, de bajo grado, sin procesar (incluye enfermedades estables) como agente único tras la quimioterapia CVP de primera línea.
- c) NHL de células grandes B, retrasadas o refractarias, CD20 positivo o de bajo grado o folicular como un agente único.
- d) NHL de células grandes B, CD20 positivo foliculares previamente sin tratar en combinación con la cromatografía de primera línea en pacientes que logran una respuesta parcial o completa para Rituximab en combinación con la quimioterapia como una terapia de mantenimiento de agente único.

Pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica crónica

- Rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (FC) indicado para el tratamiento de pacientes con CLL CD20 positivo tratado previamente y sin tratar.

Artritis reumatoide (RA):

- Rituximab en combinación con metotrexato se indica para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a severa que tuvieron una respuesta inadecuada a una o más de las terapias antagonistas TNF.

Contraindicaciones:

Rituximab está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a proteína murina o cualquiera de los excipientes.
- Activo, infecciones severas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido severo.
- Pacientes que tienen o han tenido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionados de perfusión:

Rituximab está asociado con las reacciones relacionadas a la perfusión que se puede relacionar a la liberación de citoquinas y/u otros químicos mediadores. El síndrome de liberación de citoquina no se puede distinguir clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad aguda asociada con las reacciones que incluye el síndrome de la liberación de citoquina, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibles. Específicamente, no se relacionan con la vía de administración de Rituximab y se puede observar con ambas formulaciones.

Se han reportado reacciones severas relacionadas a la perfusión con desenlaces fatales durante el uso de Rituximab vía intravenosa luego de la comercialización con un inicio repentino dentro de los 30 minutos a 2 horas luego de iniciar la primera perfusión de Rituximab IV. Se caracterizaron por casos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis

tumoral rápida y características del síndrome de lisis pulmonar además de fiebre, resfrío, aspereza, hipotensión, urticaria, angioedema y otros.

El síndrome de liberación de citoquina severa con frecuencia se manifiesta a sí mismo dentro de una o dos horas de iniciada la primera perfusión. Los pacientes con un historial de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración del tumor pulmonar pueden tener un riesgo mayor en un desenlace deficiente y se debe tratar con mucho cuidado. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquina severa deben tener una perfusión ininterrumpida y deben recibir tratamiento sintomático. Como se puede seguir una mejora inicial en los síntomas clínicos por deterioro, estos pacientes se deben monitorear de cerca hasta que el síndrome de lisis tumoral e infiltración pulmonar se resolvió o descartó. Además, el tratamiento de pacientes luego de la resolución completa de signos y síntomas rara vez ha resultado en un síndrome de liberación de citoquina severa repetida.

Las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de todos los tipos se han observado en el 77% de pacientes tratados con Rituximab (incluye síndrome de liberación de citoquina acompañada por hipotensión y broncoespasmo en 10% de pacientes). Normalmente estos síntomas son reversibles con interrupción de perfusión de Rituximab y administración de antipiréticos, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Favor, ver el síndrome de liberación de citoquina anterior para reacciones severas.

Se han reportado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad tras administración de proteínas intravenosa a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquina, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad normalmente ocurren dentro de unos minutos tras la perfusión de inicio. Los productos medicinales para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, ej. Epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxis pueden aparecer de forma similar a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquina. Las reacciones atribuidas a la hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia a aquellos atribuidos a la liberación de citoquina.

Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron el infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar, trombocitopenia reversible aguda. Como la hipotensión puede ocurrir durante la administración de Rituximab, se debe retener las medicinas hipersensibles 12 horas antes de la perfusión de Rituximab.

La premedicación de artritis reumatoide con glucocorticoides también se debe administrar antes de cada perfusión de Rituximab con el fin de reducir la frecuencia y severidad de IRR.

Se ha reportado IRR severa con desenlaces mortales en pacientes con artritis reumatoide luego del ajuste de comercialización. En la artritis reumatoide la mayoría de casos relacionados a la perfusión reportados en pruebas clínicas fueron leves a moderados en severidad. Los síntomas más comunes fueron las reacciones alérgicas como dolor de cabeza, puritos, irritación en la garganta, enrojecimiento, sarpullido, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentan cualquier reacción de perfusión fue más alta tras la primera perfusión en vez de la segunda perfusión de cualquier pauta de tratamiento. La incidencia de IRR se redujo con pautas posteriores. Las reacciones reportadas fueron normalmente reversibles con una reducción en la velocidad o interrupción de perfusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Monitorear cercanamente a los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y aquellos que experimentaron previas reacciones adversas cardiopulmonares. Dependiendo de la severidad del IRR y las intervenciones requeridas, suspender temporalmente o permanentemente Rituximab. En la mayoría de los casos, la perfusión se puede resumir en una reducción del 50% en cuanto a velocidad (ej. de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se han resuelto completamente. Los IRRS para pacientes con granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópicas fueron similares a aquellos pacientes vistos con artritis reumatoide en pruebas clínicas.

Trastornos cardíacos:

Se presentó angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto del miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con un antecedente de trastornos cardíacos y/o quimioterapia cardiopulmonar se debe monitorear de cerca.

Toxicidades hematológicas:

Aunque Rituximab no es una mielosupresiva en monoterapia, se debe tener cuidado cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$ como experiencia clínica en esta población es limitada. Se ha usado Rituximab en 21 pacientes que han sido sometidos a un trasplante autólogo de médula y otros grupos de riesgo con una función presumible reducida en la médula sin inducir a mielotoxicidad. Los recuentos regulares de glóbulos rojos completos, que incluyen recuento de neutrófilos y plaquetas se deben realizar durante la terapia con Rituximab.

Infecciones:

Las infecciones serias, que incluyen muertes, pueden ocurrir durante la terapia con Rituximab, el cual no se debe administrar a pacientes con infección severa activa (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener cuidado cuando consideran el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de recurrencia de infecciones crónicas o con condiciones subyacentes que además pueden predisponer al paciente a infecciones.

Los casos de reactivación de hepatitis B se ha reportado en individuos administrados con Rituximab que incluye hepatitis fulminante con desenlaces mortales. La mayoría de estos individuos también fueron expuestos a quimioterapia citotóxica. El escaneo del virus de la hepatitis B (HBV) siempre se debe realizar en pacientes con alto riesgo de infección con HBV antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. Por lo menos, esto debe incluir el estado HBsAg y estado HBcAb. Esto se puede complementar con otros marcados adecuados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad de hepatitis B activa no deben ser tratados con Rituximab. Los pacientes con serología positiva de hepatitis B (ya sea estado HBsAg o estado HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y organizados de acuerdo a las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal (PML) durante el uso luego de la comercialización de Rituximab en NHL. La mayoría de pacientes recibió Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante celular hematopoyético.

Inmunizaciones:

No se ha estudiado la seguridad de inmunización con vacunas virales hepáticas tras la terapia con Rituximab en pacientes con NHL y no se recomiendan vacunas con vacunas de virus hepáticos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, se puede reducir con velocidades de respuesta de vacunas no vivas. En un estudio no aleatorio, los pacientes con NHL de bajo grado retraído que recibieron monoterapia de Rituximab cuando se compararon a los controles saludables sin tratar tuvieron una baja velocidad de respuesta a la vacuna con antígeno del conocido tétano (16% vs 81%) y neoantígeno hemocianina de Limpet Keyhole (KLH) (4% vs 69% cuando se evaluó por > 2 incremento doble en titulación de anticuerpo).

Las titulaciones del anticuerpo promedio preterapéutico contra un panel de antígenos (Streptococcus pneumonia, influenza A, paperas, rubeola y varicela) se mantuvieron por lo menos 6 meses luego del tratamiento con Rituximab.

Reacciones en la piel:

Las reacciones severas en la piel como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado algunos casos con desenlaces mortales. En dichos casos, se debe suspender el tratamiento con Rituximab por ser sospechoso de la relación.

Uso de concomitantes/secuencia de otros DMARD en artritis reumatoide:

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antireumáticas, que no sean las especificadas según la indicación de artritis reumatoide y posología.

Existen datos limitados de pruebas clínicas para evaluar completamente la seguridad del uso secuencial de otros DMARD (incluye inhibidores TNF y otros elementos biológicos) tras Rituximab. Los datos disponibles indican que la velocidad de la infección relevante clínicamente no es cambiante cuando tales terapias se usan en pacientes previamente tratados con Rituximab. Sin embargo, los pacientes deben ser monitoreados cercanamente en caso de presentar signos de infección si los agentes biológicos y/o DMARD se usan luego de la terapia con Rituximab.

Neoplasias malignas:

Los medicamentos inmunomoduladores pueden elevar el riesgo de neoplasias malignas. En base de la experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide, los datos presentes no parecen sugerir ninguna disminución en el riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, el riesgo posible para el desarrollo de tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Reacciones adversas:

Experiencia del linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

El siguiente perfil de seguridad en linfoma de no Hodgkin se basa en los datos de pruebas clínicas y vigilancia luego de la comercialización. Estos pacientes no fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción o tratamiento de mantenimiento luego del tratamiento de inducción) o en combinación con la quimioterapia.

Las reacciones adversas más comunes de Rituximab (incidencia $\geq 25\%$) observadas en pruebas clínicas de pacientes con NHL fueron reacciones ante la perfusión como fiebre, linfopenia, resfríos, infección y astenia que se presentó en la mayoría de pacientes durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es menos de 1% luego de las ocho dosis de Rituximab.

Los casos de infección (predominantemente bacteriana y viral) se presentó en aproximadamente 30-55% de pacientes durante las pruebas clínicas en pacientes con NHL.

Las reacciones más frecuentes reportadas u observadas frente al medicamento fueron:

- IRR (incluye síndrome de liberación citoquina, síndrome de lisis tumoral)
- Infecciones
- Eventos cardiovasculares
- Otras ADR graves reportadas que incluyen reactivación de hepatitis B y reacciones relacionadas de perfusión PML.

Reacciones frente a la perfusión:

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada a la perfusión se reportaron en más del 50% de pacientes en pruebas clínicas y principalmente se observaron durante la primera perfusión, normalmente en la primera hora a dos horas. Principalmente, estos síntomas incluyeron fiebre, resfríos y asperezas. Otros síntomas incluyeron enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómito, náusea, urticaria/sarpullido, mialgia, mareos, fatiga, dolor de cabeza, irritación de la garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis pulmonar. Las reacciones graves relacionadas a la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) se presentaron hasta en 12% de los casos. Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos, fueron infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Las exacerbaciones de las condiciones cardíacas preexistentes como angina en el pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o casos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia de órganos múltiples, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquina, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria se reportaron en frecuencias bajas o desconocidas. La incidencia de síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es <1% de pacientes por el octavo ciclo de Rituximab (que contiene) tratamiento.

Infecciones:

Rituximab induce a la depleción de célula B en cerca del 70-80% de pacientes, pero se asoció con la reducción de inmunoglobulinas séricas solo en una minoría de pacientes. Las infecciones por Candida así como el zóster de Herpes se reportó en incidencias más altas del grupo que contiene Rituximab de los estudios aleatorizados. Se reportaron infecciones graves en cerca del 4% de pacientes tratados con monoterapia de Rituximab. Las frecuencias más altas de infecciones globales incluyeron las infecciones de grado 3 o 4 se observaron durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta 2 años cuando se compararon. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas durante un período de tratamiento de dos años. Además, se reportaron otras infecciones virales serias nuevas, reactivadas o exacerbadas, algunas de las cuales fueron mortales con el tratamiento de Rituximab. La mayoría de pacientes recibieron Rituximab en combinación con la quimioterapia o como parte de un trasplante de célula hematopoyética. Los ejemplos de estas infecciones virales serias son infecciones causadas por los virus de herpes (Cytomegalovirus, Virus Varicella Zoster y Virus Herpes Simplex), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)) y virus de la hepatitis C. Los casos de PML mortales que ocurrieron luego de una progresión de la enfermedad y retratamiento también se reportaron en pruebas clínicas. Se reportaron casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de los cuales fueron personas que recibían Rituximab en combinación con la quimioterapia citotóxica. Se observó progresión del sarcoma Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con sarcoma Kaposi preexistente.

Estos casos se presentaron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de pacientes fueron VIH positivo. Rara vez se reportó *Pneumocystis jirovecii*.

Reacciones hematológicas adversas:

En las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab administradas cada 4 semanas, las anomalías hematológicas ocurrieron en una minoría de pacientes y normalmente fueron leves y reversibles. Se reportó neutropenia severa (grado 3/4) en 4.2%, anemia en 1.1% y trombocitopenia en 1.7% de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta por 2 años, se reportaron leucopenia (5% vs 2%, grado 3/4) y neutropenia (10% vs 4%, grado 3/4) en una incidencia más alta en comparación a la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4) y no hubo diferencia entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia más alta de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una incidencia más altas de infecciones e infestaciones comparadas con pacientes tratados solo con quimioterapia. No hubo diferencias reportadas para las incidencias de anemia. Se reportaron algunos casos de la neutropenia tardía que ocurre en más de 4 semanas tras la última perfusión de Rituximab.

Se observaron en el estudio de Rituximab en pacientes con incrementos transitorios de macroglobulinemia de Waldenstrom, elevaciones en los niveles séricos IgM tras el inicio del tratamiento que se puede asociar con la hipersensibilidad y síntomas relacionados. El incremento transitorio de IgM normalmente regresó por lo menos al nivel de la línea base dentro de 4 meses.

Reacciones cardiovascular:

Las reacciones cardiovasculares durante las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab se reportaron en 18.8% de pacientes con la mayoría de casos reportados que son de hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluyendo la taquicardia ventricular y supra ventricular) así como angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardiacos de grado 3/4 fueron comparables entre los pacientes tratados con Rituximab y la observación. Se reportaron casos cardiacos como casos adversos graves (que incluye fibrilación auricular, infarto del miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia del miocardio) en 3% de pacientes tratados con Rituximab comparados a <1% en observación. En estudios que evalúan Rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, principalmente arritmias ventriculares tales como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular fue más alto en el grupo R-CHOP (14 pacientes, 6.9%) como se comparó frente al grupo CHOP (3 pacientes 1.5%). Todas estas arritmias, ocurrieron en el contexto de una perfusión de Rituximab o estaban asociados con las condiciones de predisposición como fiebre, infección e infarto agudo de miocardio o enfermedades cardiovasculares y respiratorias preexistentes. No se observó diferencia entre el R-CHOP y grupo CHOP en la incidencia de otros casos

cardiacos de grado 3 y 4 que incluyen insuficiencia cardiaca, enfermedad del miocardio y manifestaciones de la enfermedad de arteria coronaria.

Sistema respiratorio:

Se reportaron casos de enfermedades pulmonares intersticiales, algunos con desenlaces fatales.

Eventos neurológicos:

Durante el período de tratamiento, se trataron a 4 pacientes (2%) con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, quienes experimentaron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo del tratamiento. No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en el incidente de otros casos tromboembólicos. A diferencia de tres pacientes (1.5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo CHOP, todos los cuales ocurrieron durante el período de seguimiento.

Se reportaron casos del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyeron perturbación visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado con o sin estar asociado a la hipertensión. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere una confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS que incluye la enfermedad subyacente del paciente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

Se observó que la perforación gastrointestinal en algunos casos conllevaron a la muerte en pacientes que recibían Rituximab para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. En la mayoría de estos casos, se administró Rituximab con quimioterapia.

Niveles IgG:

En las pruebas clínicas que evalúa el tratamiento de mantenimiento de Rituximab en el linfoma folicular retraído/refractario, los niveles IgG medios estaban debajo del límite menos del normal (LLN) (<7 g/L) luego del tratamiento de inducción en la observación y el grupo de Rituximab. En el grupo de observación, el nivel posterior IgG medio se incrementó por encima del LLN, pero permaneció constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del LLN fue cerca de 60% en el grupo Rituximab a lo largo del período de tratamiento de 2 años, mientras reduce el grupo de observación (36% luego de 2 años).

Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogamaglobulinaemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos

casos severos y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de célula B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:

Rara vez se han reportado necrosis epidérmica tóxica (síndrome Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

Se han reportado otras reacciones adversas con Rituximab como infecciones febriles, depresión, nerviosismo, parestesia, hipostesia, agitación, insomnio, vasodilatación, ansiedad, disgeusia, neuropatía periférica, parálisis del nervio facial, neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos, trastornos de lagrimeo, conjuntivitis, pérdida grave de la visión, tinnitus, dolor de oído, pérdida de la audición, neutropenia febril, edema periférico granulocitopenia, edema facial, LDH elevado, hipocalcemia, hipotensión ortostático, vasculitis leucocito clástico, aumento de tos, dolor en el pecho, enfermedad respiratoria, asma, hipoxia, infiltración pulmonar, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, anorexia, alargamiento abdominal, alopecia, sudoración, sudoraciones nocturnas, reacciones cutáneas graves vesiculares, hipertensión, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor tumoral, malestar general, síndrome de resfrío, escalofrío.

Experiencia luego de la comercialización:

Se reportan las siguientes reacciones voluntarias de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento. Las decisiones para incluir estas reacciones en la etiqueta por lo general se basan en uno o más de los siguientes factores: (1) seriedad de la reacción, (2) frecuencia de reporte o (3) potencia de la conexión causal de Rituximab.

Hematológico: Pancitopenia prolongada, hipoplasia de la médula en grado 3-4 prolongado o neutropenia de inicio tardío, síndrome de hiperviscosidad en la macroglobulinemia de Waldenstrom e hipogammaglobulinemia prolongada.

Cardiaco: Insuficiencia cardiaca mortal

Eventos inmunes/autoinmunes: Uveítis, neuritis óptica, vasculitis sistémica, pleuritis, síndrome tipo lupus, enfermedad sérica, artritis poliarticular, vasculitis con sarpullido.

Infección: Infecciones virales que incluye la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), incremento en las infecciones mortales en linfoma asociado a VIH y una incidencia elevada reportada de infecciones grado 3 y 4.

Neoplasia: Progresión de la enfermedad del sarcoma Kaposi

Piel: Reacciones mucocutáneas grave

Gastrointestinal: Obstrucción de las deposiciones y perforaciones

Pulmonar: Enfermedad obliterante bronquiolitis mortal y enfermedad pulmonar intersticial mortal.

Experiencia de la artritis reumatoide:

El perfil de seguridad completo de Rituximab en artritis reumatoide se basa en datos de los pacientes de las pruebas clínicas y de la vigilancia luego de la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes se consideran debido a que la recepción de Rituximab fue IRR. La incidencia global de IRR en pruebas clínicas fue 23% con la primera perfusión y se redujo con las perfusiones posteriores. Las IRR graves fueron poco comunes (0.5% de pacientes) y se observaron principalmente durante la pauta inicial. Además, las reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas RA para Rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reacciones tipo enfermedades séricas se observaron durante la experiencia luego de la comercialización.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportado en pruebas clínicas o durante la vigilancia poscomercialización que ocurre en pacientes con artritis reumatoide que reciben Rituximab

Clases del sistema del organismo	Efectos adversos
Infecciones e infestaciones	Infección en el tracto respiratorio superior, infecciones en el tracto urinario, bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta, PML y reactivación de la hepatitis B.
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia, neutropenia tardía y reacción tipo enfermedad sérica.
Trastornos cardiacos	Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio y aleta auricular.
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas a la perfusión (hipertensión, náusea, sarpullido, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, enrojecimiento caliente, hipotensión, rinitis, asperezas, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema).
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas a la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, respiración silbante, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide).
Trastornos nutricionales y del metabolismo	Hipercolesterolemia

Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, parestesia, migraña, mareos y ciática.
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Alopecia, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos psiquiátricos	Depresión y ansiedad
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofageal, ulceración bucal y dolor abdominal superior.
Trastorno musculoesquelético	Artralgia, dolor musculoesquelético, osteoartritis y bursitis.
Investigaciones	Reducción de los niveles IgM e IgG

Pautas múltiples:

Las pautas múltiples del tratamiento se asocian con un perfil similar ADR al observado en la primera exposición siguiente. La velocidad de todos los ADR expuestos primeros a Rituximab fue más alta durante los primeros 6 meses y se redujeron. Mayormente, esto se debe al IRR (más frecuente durante la primera pauta de tratamiento), exacerbación RA e infecciones, todas las cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas a la perfusión:

Los ADR más frecuentes tras la recepción de Rituximab en estudios clínicos fueron IRR. La incidencia de IRR se redujo con las perfusiones posteriores. La premedicación glucocorticoide intravenoso redujo significativamente la incidencia y severidad de IRR. La IRR grave con desenlaces fatales se reportó en el ajuste luego de la comercialización.

Anormalidades de laboratorio:

Se observó hipogammaglobulinaemia (IgG o IgM por debajo del nivel más bajo del normal) en pacientes RA tratados con Rituximab. No hubo aumento de velocidad en las infecciones globales o infecciones serias tras el desarrollo de IgG o IgM bajo. Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos que requieren una terapia de sustitución inmunoglobulina a largo plazo. Se desconocen las consecuencias de la depleción de la célula B a largo plazo en pacientes pediátricos.

Interacciones:

En pacientes con CLL, Rituximab no alteró la exposición sistémica a fludarabina o ciclofosfamida. En ensayos clínicos de pacientes con RA, administración concomitante de metotrexato o ciclofosfamida alteró las farmacocinéticas de rituximab.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendada para el linfoma no Hodgkin (NHL):

La dosis recomendada es 375 mg/m² como una perfusión intravenosa según los siguientes programas:

- NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular
Administrar una vez a la semana por 4 u 8 dosis.
- Retratamiento para NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular
Administrar una vez a la semana por 4 dosis.

• NHL de células B con CD20 positivo folicular previamente sin tratar
Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta por 8 dosis. En pacientes con respuesta completa o parcial, iniciar el mantenimiento con Rituximab ocho semanas tras el término de Rituximab en combinación con quimioterapia. Administrar Rituximab como un agente de dosis única cada 8 semanas por 12 dosis.

• NHL de células B con CD20 positivo de bajo grado no progresivo tras la quimioterapia CVP de primera línea

Tras el término de 6 a 8 ciclos de quimioterapia CVP, administrar una vez a la semana por 4 dosis a intervalos de 6 meses a un máximo de 16 dosis.

• NHL de células B grandes difusas

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta 8 perfusiones.

Dosis recomendada para leucemia linfocítica crónica (CLL):

La dosis recomendada es:

- 375 mg/m² el día anterior al inicio de la quimioterapia FC, luego 500 mg/m² el día 1 de los ciclos 2-6 (cada 28 días).

Dosis recomendada para artritis reumatoide (RA):

- Administrar Rituximab como dos perfusiones de 1000 mg separadas por 2 semanas.
- Glucocorticoides administradas como metilprednisolona 100 mg vía intravenosa o su equivalente 30 minutos, antes de cada perfusión se recomienda reducir las incidencias y severidad de las reacciones de perfusión.
- Las pautas posteriores se deben administrar cada 24 semanas o en base a evaluación clínica, pero no antes de cada 16 semanas.
- Rituximab se administra en combinación con metotrexato.

Administración:

Administrar solo como perfusión intravenosa

No administrar como empujes intravenosos o bolos.

Premedicar antes de cada perfusión con acetaminofeno y un antihistamínico. Para pacientes administrados con Rituximab según la velocidad de perfusión de 90 minutos, el componente glucocorticoide de su régimen quimioterapéutico se debe administrar antes de la perfusión. Para pacientes con RA, se recomienda metilprednisolona de 100 mg administrado vía intravenosa o su equivalente 30 minutos antes de cada perfusión. Rituximab solo se debe administrar por un profesional de la salud con respaldo médico apropiado para manejar reacciones de perfusión severas que pueden ser mortales, si ocurren.

Primera perfusión de cada pauta

La velocidad inicial recomendada para la perfusión es 50 mg/hr luego de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en 50mg/hr cada 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Segunda perfusión de cada pauta

Las dosis posteriores de Rituximab se pueden administrar por perfusión a una velocidad inicial de 100 mg/hr y se incrementa por 100 mg/hr a intervalos de 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Para NHL folicular previamente sin tratar y pacientes DLBCL:

Si los pacientes no experimentaron un grado de perfusión 3 o 4 relacionado a casos adversos durante el ciclo 1, se puede administrar una perfusión de 90 minutos en un ciclo 2 con un régimen de quimioterapia que contiene glucocorticoides.

Iniciar a una velocidad de 20% de la dosis total proporcionada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los siguientes 60 minutos. Si se tolera la perfusión de 90 minutos en el ciclo 2, se puede usar la misma velocidad cuando se administra el sobrante del régimen de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 al ciclo 8).

Los pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares clínicamente significantes o que tienen un recuento de linfocitos circulantes $\geq 5000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no se deben administrar en perfusión de 90 minutos.

Detener la perfusión o reducir la velocidad de infusión para las reacciones de perfusión. Continuar la infusión a la mitad de la velocidad previa si existe mejora de síntomas.

Ajustes de dosis:

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones de la dosis de Rituximab. Cuando se administra Rituximab en combinación con la quimioterapia, se deben aplicar reducciones de dosis estándar para productos medicinales quimioterapéuticos.

Uso en personas de edad avanzada

No se requiere realizar ningún ajuste en pacientes de edad avanzada (edad > 65 años).

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Condición de venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2016014147 emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto radicado bajo número 2016174669
- Información para prescribir radicado bajo número 2016174669

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.4.1 REVITEZ

Expediente : 20122157
 Radicado : 2017006295
 Fecha : 20/01/2017
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada 100g contiene: 2g de Sertaconazol + 2g de Mupirocina + 0.05g Desonida

Forma farmacéutica: Crema Tópica

Indicaciones: Eczemas y dermatitis, en particular aquellas producidas por hongos y/o bacterias sensibles al sertaconazol y mupirocina. También en dermatitis que responden al tratamiento con corticoidesteroides tópicos como la Desonida

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Afecciones tuberculosas o virales de la piel. No utilizar concomitantemente con una cubierta oclusiva en pacientes con eczema atópico.

No se aplique en los ojos.

Advertencias y precauciones: Debe suspenderse el tratamiento si aparecen reacciones indicativas de hipersensibilidad o irritación, Durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre, así como durante la lactancia, al igual que todos los productos que contiene corticosteroides, debe usarse sólo cuando la indicación ha sido bien establecida, por periodos cortos y no en superficies amplias. Los niños pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores de corticosteroides tópicos y, por lo tanto, ser más susceptibles a la toxicidad sistémica. Los niños pueden presentar una mayor susceptibilidad a la supresión del eje HHS y el síndrome de Cushing inducidos por los corticosteroides tópicos, en comparación con los adultos, debido a la existencia de una mayor zona de piel en relación con el peso corporal.

Reacciones adversas: Mupirocina y Sertaconazol: Los efectos adversos son poco frecuentes y generalmente leves durante el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes después de la administración tópica son irritación de la piel (ardor, escozor o dolor) y prurito.

Desonida: Las siguientes reacciones adversas locales se han registrado con poca frecuencia: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones en forma de acné, maceración de la piel, infecciones secundarias, atrofia de la piel, estrías y erupción miliar.

Interacciones: Ninguna conocida

Vía de administración: Tópica

Dosificación y grupo etario: Niños y Adultos. Aplicar 1 a 2 veces al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para la nueva asociación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos con productos ya

comercializados que farmacológicamente puedan ser comparables que permitan demostrar la eficacia y seguridad con la asociación propuesta.

3.1.4.2 MEFAXINA® 800/400

Expediente : 20112099
 Radicado : 2016095724 / 2017003919
 Fecha : 16/01/2017
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Granulado para suspensión Oral

Cada sachet con granulado para reconstituir a suspensión oral, contiene: Mesalazina 800mg + Rifaximina 400mg

Forma farmacéutica: Granulado para suspensión oral

Indicaciones: Mefaxina® 800/400 (Mesalazina 800mg + Rifaximina 400mg), está indicado como tratamiento coadyuvante de los síntomas asociados a la diverticulitis, cuando se han agotado otras alternativas de tratamiento.

Contraindicaciones: Mefaxina® 800/400 está contraindicado en:

- o Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes del medicamento.
- o Hipersensibilidad al ácido salicílico o sus derivados.
- o Alteración de la función renal.
- o Obstrucción intestinal
- o Alteración de la función hepática.
- o Úlcera duodenal y/o gástrica
- o Diátesis hemorrágica (predisposición al sangrado)
- o Embarazo y lactancia: Debido a que no se dispone de estudios adecuados en humanos, no se recomienda la administración durante el embarazo y/o la lactancia.

Advertencias y precauciones: Mefaxina® 800/400 tiene las siguientes precauciones:

- Durante tratamientos prolongados a altas dosis y cuando existan lesiones de la mucosa intestinal, una pequeña parte del producto puede ser absorbida (1%) produciendo coloración roja de la orina mientras se hace la eliminación total del producto.

- Eventos adversos cardiacos de hipersensibilidad han sido reportados con la mesalazina (pericarditis o miocarditis), por lo cual se debe tener precaución en pacientes con patologías a este nivel o predisposición a las mismas.
- Se han reportado diversos tipos de reacciones de hipersensibilidad a la mesalazina, por lo cual se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo, explicar signos de alarma y suspender la administración inmediatamente e instaurar las medidas pertinentes en caso necesario.
- Debido a que la mesalazina puede ocasionar alteración de la función renal, se recomienda realizar pruebas de función renal antes del tratamiento y de forma periódica durante el mismo.
- El uso prolongado de Rifaximina podría incrementar el riesgo de sobreinfección micótica o bacteriana, incluyendo colitis pseudomembranosa.

Reacciones adversas: Los eventos adversos más frecuentes al usar Mefaxina® 800/400 son: náuseas, vómito, diarrea, dispepsia, sensación de distensión y/o flatulencia, cefalea y reacciones de tipo alérgico incluyendo rash.

Otros eventos adversos que pueden presentarse son: fiebre, dolor abdominal, estreñimiento, dolores musculares, artralgias o dolores articulares, mareos, vértigo, lipotimia o desmayo, síncope, palpitaciones, taquicardia, astenia, adinamia, síntomas relacionados con rinitis, exacerbación la colitis, sangrado gastrointestinal o melenas, dolor o molestia anorectal, tenesmo, gastroenteritis, colitis pseudomembranosa, alteraciones hematológicas (incluyendo leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, trombocitopenia, eosinofilia), pancreatitis, alteración de la función hepática o hepatitis, reacciones similares al lupus eritematoso, alteración renal (incluyendo alteración de la función renal, nefritis intersticial, nefropatía, glomerulonefritis, proteinuria, nefrolitiasis), edema periférico, vasodilatación, hipertensión, migraña, ansiedad, nerviosismo, parestesias, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio), diaforesis, prurito, acné, eczema, alteraciones de triglicéridos, alteraciones visuales, tinitus, oligospermia, fotosensibilidad, reacciones de hipersensibilidad incluyendo síndrome de Stevens Johnson, anafilaxis, casos de miocarditis, pericarditis y discrasias sanguíneas.

Interacciones: Mefaxina® 800/400 puede tener las siguientes interacciones:

- Se puede incrementar el riesgo de eventos adversos renales cuando la mesalazina se utiliza concomitantemente con fármacos potencialmente nefrotóxicos: por ejemplo, AINEs, azatioprina, etc.
- La mesalazina podría incrementar los eventos adversos (particularmente, hematológicos) de fármacos como azatioprina o mercaptopurina.

- La mesalazina puede reducir la actividad de los fármacos anticoagulantes (por ejemplo, warfarina).
- La administración concomitante con antiácidos puede reducir el efecto terapéutico de la mesalazina.
- Los antagonistas H2 podrían reducir el efecto de la mesalazina.
- Los inhibidores de la bomba de protones podrían reducir los efectos de la mesalazina.
- Fármacos o metabolitos derivados del ácido salicílico podrían reducir la concentración plasmática de los glucósidos cardíacos.
- Los derivados del ácido salicílico podrían incrementar los eventos adversos de la heparina.
- La ciclosporina podría incrementar las concentraciones de Rifaximina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: La dosis recomendada de Mefaxina® 800/400 en pacientes adultos es de 1 sachet cada 12 horas durante 7 a 10 días, vía 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. 2016014566 emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.4.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto versión 01-2016 Junio / 2016
- Información para prescribir versión 01-2016 Junio / 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.4.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, ya que la información clínica adicional allegada no incluye estudios clínicos con la asociación propuesta y continua siendo insuficiente para soportar la seguridad y eficacia de la asociación propuesta.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad: Se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratas con dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día, (hasta 5 veces la exposición sistémica humana después de una dosis oral de 4 g/día basado en una comparación de superficie corporal), sin aumento en la incidencia de tumores.

Los etil-ésteres de AG Omega-3 no resultaron mutagénicos o clastogénicos en ensayos de aberraciones cromosómicas en las células pulmonares de hámster chino V79 o en linfocitos humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas con dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día, tratadas durante 2 semanas antes y durante el apareamiento, gestación y lactancia, no se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Abuso de drogas y dependencia: No se conocen efectos de abuso o dependencia ocasionados por los componentes de UNIGEL™.

Advertencias: En tratamientos prolongados y para mayor seguridad se recomienda monitorear el tiempo de sangrado.

Reacciones adversas:

Ligadas ésteres etílicos de ácidos grasos de omega-3. (EPA+DHA)

Experiencia de los ensayos clínicos: Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas notificadas en al menos 3% y con una frecuencia mayor que el placebo para los pacientes tratados con EPA + DHA, basada en datos reunidos a través de 23 estudios clínicos, se enumeran en la Tabla anexa.

Tabla.

Reacciones adversas que ocurren con una incidencia = 3% y mayor que el placebo en los estudios clínicos de EPA + DHA

Reacción adversa*	EPA + DHA (N=655)		Placebo (N=370)	
	n	%	n	%
<i>Eructos</i>	29	4	5	1
<i>Dispepsia</i>	22	3	6	2
<i>Alteraciones del gusto</i>	27	4	1	<1

**Los estudios incluyeron pacientes con HTG y HTG severa.*

Otras reacciones adversas de los ensayos clínicos se enumeran a continuación:

Trastornos del Sistema digestivo:

Estreñimiento, trastornos gastrointestinales y vómitos.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Aumento de ALT y AST.

Trastornos de la piel:

Prurito y sarpullido.

Ligadas a Ácido Acetil Salicílico Los efectos adversos más comunes del ASA a dosis terapéuticas son alteraciones gastrointestinales tales como: náuseas, dispepsia, vómitos. Los síntomas gastrointestinales pueden ser minimizados por la administración conjunta con alimentos. Irritación de la mucosa gástrica con mínima erosión, ulceración, hematemesis y melena puede suceder. En algunos casos se presentan pequeñas hemorragias, que a menudo son asintomáticas; este evento adverso puede ocurrir en aproximadamente 70 % de los pacientes; esta situación no suele ser de importancia clínica, sin embargo, unos pocos pacientes, refieren anemia por deficiencia de hierro durante la terapia al largo plazo con ASA. Este evento adverso se puede disminuir con la utilización de comprimidos de liberación modificada con recubrimiento entérico u otro, H2 - antagonistas, o altas dosis de antiácidos. Raramente ocurren hemorragias gastrointestinales mayores. Algunas personas, especialmente con asma crónica, urticaria o rinitis crónica, presentan una notable hipersensibilidad al ASA, lo que puede provocar reacciones como urticaria y otras erupciones de la piel, angioedema, rinitis y grave, incluso mortal broncoespasmo paroxístico y disnea. Las personas, sensibles al ASA a menudo son sensibles a otros AINE.

El ASA Aumenta el tiempo de sangrado, disminuye la adhesividad de las plaquetas, y en grandes dosis, puede causar hipoprotrombinemia; esto puede causar otros trastornos de la sangre, incluyendo trombocitopenia.

El ASA y otros salicilatos pueden causar hepatotoxicidad, sobre todo en pacientes con artritis idiopática juvenil u otras enfermedades del tejido conectivo. En los niños el uso de la aspirina ha sido implicado en algunos casos de síndrome de Reye, que conduce a severas restricciones a las indicaciones para la terapia de ASA en los niños.

Interacciones: Potencializa el efecto de anticoagulantes orales, heparina y agentes trombolíticos, también de los hipoglucemiantes orales. Su uso conjunto con alcohol o agentes antiinflamatorios no esteroideos aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales. Antagoniza el efecto antihipertensivo del captopril; probablemente pueda ocurrir lo mismo con los inhibidores de la ECA. Por su efecto en el balance ácido-base, los inhibidores de

la anhidrasa carbónica pueden incrementar el riesgo de intoxicación por salicilatos en pacientes que reciben grandes dosis de ácido acetilsalicílico

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo Etario: Una Cápsula de UNIGEL al día.

Embarazo categoría C: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se desconoce si esta combinación puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad reproductiva. Debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para el paciente justifica el riesgo potencial para el feto.

Datos en estudios animales: En ratas hembras que recibieron dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día de EPA+DHA, (5 veces la exposición sistémica humana con una dosis de 4 g/día basado en la comparación de la superficie corporal), comenzando dos semanas antes del apareamiento y continuando durante la gestación y la lactancia, no se observaron efectos adversos. Tampoco se observó efectos adversos en ratas preñadas que recibieron dosis orales de 2 g/kg/día por sonda desde el primer día de gestación, ni en las que lo recibieron a partir del día 14 de gestación hasta el día 21 de lactancia.

Madres lactantes: No se sabe si los etil-ésteres de ácidos grasos omega-3 se excretan en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra a una mujer lactante.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas. Uso geriátrico: Un número limitado de pacientes mayores de 65 años han sido reclutados en los estudios clínicos de EPA + DHA. La seguridad y eficacia en los sujetos mayores de 60 años no parecen diferir de los de los sujetos menores de 60 años de acuerdo a los resultados.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración, para el producto de la referencia, adicionalmente el interesado solicita aprobación de la información para prescribir allegada bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación propuesta que permitan justificar su uso en las indicaciones solicitadas y que permitan adicionalmente evaluar los riesgos potenciales de la misma en ese tipo de pacientes, como el

aumento del riesgo de hemorragias en el sistema nervioso central, dado que la información presentada se limita a estudios o datos de los principios activos por separados y en los que se presentan asociados su diseño metodológico, tiempo de seguimiento, número de pacientes y la variable de desenlace (función plaquetaria) no son adecuados para la indicación propuesta (Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular).

3.1.4.4 CARDANCOR® D

Expediente : 20119933
 Radicado : 2016174593
 Fecha : 06/12/2016
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 25 mg de carvedilol + 12.5mg de hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Hipertensión Arterial

Contraindicaciones: Cardancor D se encuentra contraindicado en pacientes con bradicardia severa (menos de 45-50 latidos/min), shock cardiogénico, bloqueo de rama de segundo y tercer grado, enfermedad del nodo sinusal (incluyendo bloqueo sinoauricular), angina variante o de Prinzmetal (por vasoespasmo), insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV NYHA) que requiera tratamiento inotrópico intravenoso, hipotensión severa (presión arterial sistólica < 85 mm Hg). Hipertensión pulmonar, cor pulmonale. Antecedentes de enfermedad obstructiva de las vías aéreas, asma, alteración grave de las funciones hepática y renal, anuria.

Hipersensibilidad conocida al carvedilol, a la hidroclorotiazida, a las sulfamidas y derivados, o a alguno de los componentes inactivos del producto.

Hipopotasemia e hiponatremia refractarias. Hipercalcemia. Enfermedad de Addison. Administración concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) o verapamilo y diltiazem por vía intravenosa. Diabetes mellitus descompensada.

Embarazo. Lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años

Precauciones y advertencias:

Cardancor D deberá administrarse con precaución en los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva bajo tratamiento con digitálicos e inhibidores de la

enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), ya que, tanto los digitálicos como el carvedilol pueden disminuir la conducción aurícula-ventricular.

En pacientes con bloqueo de rama, enfermedades arteriales periféricas en etapas avanzadas, alteración de la función renal (concentración de creatinina plasmática > 1,8 mg/dl o clearance de creatinina \leq 30 ml/min) o hipotensión postural, el carvedilol deberá ser administrado con cautela y bajo estricta supervisión médica.

Los pacientes con diabetes mellitus cuyas glucemias experimenten marcadas variaciones o los individuos sometidos a ayuno estricto requieren una supervisión médica particularmente cuidadosa; en estos casos, es necesario el monitoreo frecuente de los niveles de glucemia.

Los pacientes con psoriasis no deben recibir fármacos betabloqueantes, ya que pueden agravar los síntomas dermatológicos o inducir erupciones cutáneas (psoriasisiformes) y en casos con enfermedad de Raynaud puede ocurrir una exacerbación de los síntomas.

Con el uso de carvedilol, al igual que con otros betabloqueantes, existe la posibilidad de un aumento de la sensibilidad frente a alérgenos o de reacciones anafilácticas severas. Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de disminución de la secreción lacrimal, ya que puede ocasionar molestias a los pacientes que utilizan lentes de contacto.

El carvedilol puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis. Por su actividad betabloqueante, el tratamiento con carvedilol no debe interrumpirse abruptamente. La reducción debe ser gradual durante 7 a 10 días, especialmente cuando los pacientes presentan enfermedad isquémica. Es posible que se produzca hipopotasemia, por lo que puede ser necesario suplementar la dieta con potasio. Puede aumentar la glucemia en los diabéticos y aparecer fotosensibilidad.

La hipotensión y la hipopotasemia son más frecuentes en personas de edad avanzada. En tratamientos prolongados es conveniente controlar periódicamente el potasio, sodio y cloruro plasmáticos, así como la glucemia, la calcemia y la uricemia.

Se deberá utilizar con precaución en casos de enfermedad renal severa (puede precipitar azoemia y efectos acumulativos del fármaco), así como también en trastornos hepáticos, ya que las alteraciones hidroelectrolíticas pueden precipitar un coma hepático. Deberá evaluarse la relación beneficio/riesgo de su administración en presencia de diabetes mellitus, gota, hiperuricemia, antecedentes de lupus eritematoso, pancreatitis e hipercalcemia. No debe administrarse en casos de hipofunción de las glándulas suprarrenales (enfermedad de Addison). Los pacientes diabéticos pueden requerir un ajuste de las dosis de insulina o de agentes hipoglucemiantes. Puede aumentar el efecto antihipertensivo en el paciente sometido a simpatectomía. Las tiazidas deben ser discontinuadas previamente a la realización de pruebas para evaluar la función tiroidea.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad: No se han evidenciado efectos tóxicos, carcinogénicos ni mutagénicos.

Embarazo: Hasta el presente no se han realizado suficientes estudios bien controlados con la asociación de carvedilol e hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se recomienda la administración de CARDANCOR D durante el embarazo.

Lactancia: Carvedilol e hidroclorotiazida se excretan en la leche materna. En consecuencia, si se considera necesaria su administración, deberán instituirse métodos alternativos de alimentación infantil.

Uso Pediátrico: Hasta el presente no se establecieron niveles de seguridad y eficacia del uso de esta asociación en niños y adolescentes menores de 18 años.

Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria: Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la misma puede verse afectada. Esto puede ocurrir en mayor proporción al comienzo del tratamiento, al cambiar de dosis o de producto, o bajo el efecto del consumo concomitante de alcohol

Reacciones adversas: Sistema Nervioso Central: Mareo, cefalea, cansancio (especialmente al comienzo del tratamiento o al aumentar la dosis), depresión, alteraciones del sueño, inquietud.

Aparato Cardiovascular: Bradicardia, hipotensión ortostática, síncope; edemas; raramente: bloqueo A.V, angina de pecho, alteración de la circulación periférica, agravamiento sintomático de la claudicación intermitente y del síndrome de Raynaud, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Aparato Respiratorio: Disnea, crisis asmáticas (especialmente en pacientes predispuestos); raramente: congestión nasal; sibilancias, síntomas pseudogripales.
Aparato Gastrointestinal: Náuseas, diarrea, dolor abdominal, vómitos; raras veces, constipación, pancreatitis, colestasis intrahepática, ictericia.

Piel y faneras: Reacciones alérgicas (exantema, urticarias, prurito, fotosensibilidad), reacciones liquenoides; casos aislados de: vasculitis necrotizante, psoriasis o exantema psoriasiformes (pocas semanas o hasta años después del comienzo del tratamiento).
Sistema Hematopoyético: Trombocitopenia, leucopenia, casos muy aislados de: agranulocitosis, anemia, púrpura, depresión medular.

Otras: Alteraciones visuales, dolor en miembros inferiores, secreción lagrimal disminuida; raramente: parestesias, irritación ocular, sequedad bucal, alteraciones de la micción, disfunción eréctil, aumento de peso, compromiso de la función renal (pudiendo llegar a insuficiencia renal), anafilaxia, fiebre.

Pruebas de Laboratorio: Hiperglucemia (especialmente en pacientes predispuestos), glucosuria, hipercolesterolemia, aumento de los lípidos sanguíneos, elevación de transaminasas séricas, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia; casos aislados de: alcalosis hipoclorémica, hipercalcemia.

Interacciones:

Antihipertensivos en general: Puede verse potenciado el efecto hipotensor y eventualmente la reducción de la frecuencia cardíaca.

Rifampicina: Puede disminuir la disponibilidad sistémica del carvedilol y su efecto hipotensor.

Clonidina: Riesgo de crisis hipertensivas. Deberá controlarse minuciosamente la tensión arterial al inicio de la administración concomitante. Suspender en forma gradual, preferentemente el betabloqueante primero.

Nifedipina: La administración concomitante con carvedilol puede ocasionar un descenso brusco de la presión arterial.

Agentes bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem u otros fármacos antiarrítmicos): Cuando se administren conjuntamente con carvedilol, se aconseja el monitoreo de la presión arterial y el control electrocardiográfico, ante el riesgo de hipotensión, bradicardia o alteraciones del ritmo cardíaco. Evitar la administración intravenosa de antagonistas del calcio y fármacos antiarrítmicos simultáneamente con carvedilol.

Digoxina: Pueden elevarse las concentraciones plasmáticas de la digoxina.

Insulina y/o hipoglucemiantes orales: Los efectos de la insulina y de los hipoglucemiantes orales pueden verse potenciados.

Tranquilizantes (barbitúricos, fenotiazinas), antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores y alcohol: Pueden potenciar la acción hipotensora del carvedilol.

Anestésicos: El carvedilol puede potenciar los efectos cardíacos de los anestésicos, especialmente el inotropismo negativo. Si un paciente debe ser sometido a una anestesia debe informar al profesional acerca del tratamiento con carvedilol.

Si se usan concomitantemente con un diurético tiazídico, los siguientes fármacos pueden interactuar con el mismo:

Alcohol, Barbitúricos, Narcóticos: Pueden potenciar la hipotensión ortostática. Corticosteroides, ACTH: Puede aumentar el déficit de electrolitos, en especial la

hipopotasemia. Aminas presoras: Puede disminuir la respuesta a las mismas, pero no lo suficiente para impedir su uso.

Relajantes musculares no despolarizantes: Puede aumentar la sensibilidad a los mismos.
Litio: Aumenta el riesgo de toxicidad del litio.

AINEs: los AINEs pueden disminuir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Las dosis deberán adaptarse según criterio médico al cuadro clínico y a la respuesta del paciente. Como posología media de orientación se recomienda:

Dosis inicial: 1/2 comprimido de Cardancor D por la mañana, durante 2 días.

Dosis de mantenimiento: 1 comprimido de Cardancor D por día, por la mañana.

Modo de Administración: Los comprimidos se deben ingerir sin masticar, con un poco de agua, con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con casuística y tiempo de evaluación adecuados tratándose de una indicación de carácter crónico con la asociación propuesta por cuanto lo presentado corresponde a estudio de baja casuística con poco tiempo de seguimiento de los principios activos por separado.

3.1.4.5 CLORURO DE BENZALCONIO / CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA

Expediente : 20120425
Radicado : 2016179165
Fecha : 14/12/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada 100mL contiene 0.13g de Cloruro de Benzalconio + 2.5g de Clorhidrato de Lidocaína

Forma farmacéutica: Loción en spray

Indicaciones: Alivio sintomático de heridas de poca extensión, cortes, raspaduras, picaduras de insectos que se acompañan de dolor y/o ardor. Cloruro de Benzalconio / Clorhidrato de Lidocaína es para uso externo exclusivamente, apto para utilizar en niños mayores de 2 años, adolescentes y adultos.

Contraindicaciones: Alergia a alguno de los componentes de la fórmula. No utilizar en menores de 2 años.

Precauciones y advertencias: No aplicar en grandes cantidades sobre lesiones que afecten una gran superficie corporal o en zonas con ampollas. Evitar el contacto con oídos y boca. No inhalar.

Embarazo y lactancia: consulte con su médico antes de utilizar este producto. Si en 48 horas la lesión no remite o empeora consultar al médico.

Reacciones adversas: Eventualmente puede presentarse irritación, ardor o prurito en la zona de aplicación o bien rash cutáneo, urticaria o angioedema por reacción alérgica.

Interacciones: El Cloruro de Benzalconio es incompatible con jabones y detergentes.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo Etario: Niños mayores de 2 años, adolescentes y adultos. Limpiar la zona afectada y aplicar una pequeña cantidad del producto sobre la lesión a tratar 1 a 3 veces por día. Luego de que el producto se seque, puede cubrirse la zona afectada con una gasa o un apósito estéril. Utilizar durante 7 a 10 días. Uso externo.

Condición de venta: Venta Libre

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación, en la forma farmacéutica y concentraciones propuestas, en la indicación solicitada, por cuanto lo presentado corresponde a información la mayoría *in vitro* y los clínicos no evalúan la asociación propuesta.

3.1.5. NUEVA FORMULACIÓN

A) PRODUCTOS DE SINTESIS QUÍMICA

3.1.5.1 IBUPROFENO INFUSIÓN 800 mg/200 mL

Expediente : 20121004

Radicado : 2016183742

Fecha : 20/12/2016

Interesado : Corporación de Fomento Asistencial del Hospital Universitario San Vicente de Paúl - CORPAUL

Composición: Cada 200 mL contiene 800mg de Ibuprofeno Equivalente a 1368 mg de Ibuprofeno lisinato

Forma farmacéutica: Solución inyectable intravenosa

Indicaciones: Ibuprofeno Infusión 800mg/200mL está indicado en pacientes adultos y niños mayores de 6 meses de edad donde la vía oral es inapropiada para:

- Manejo del dolor leve a moderado y como complemento a la terapia con opioides para el manejo del dolor moderado a severo.
- Reducción de la fiebre.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Contraindicado en tratamiento del dolor perioperatorio en cirugía de revascularización o bypass coronario (CABG). Enfermedad cardíaca congénita, en la cual la administración de Ibuprofeno puede afectar la permeabilidad del ducto arterioso y por ende el abastecimiento de oxígeno a los pulmones y el flujo sanguíneo sistémico

Advertencias y precauciones: Ibuprofeno 800mg/200mL debe ser usado con precaución en pacientes con alguna enfermedad cardiovascular conocida o con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, historia de úlcera péptica o sangrado gastrointestinal, enfermedad hepática o síntomas de hipertensión y falla cardíaca. En estos pacientes usar la dosis efectiva más baja por el menor periodo de tiempo posible para reducir el riesgo de aparición de reacciones adversas graves. Evitar el uso en tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min)-insuficiencia hepática moderada. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Usar con precaución

Reacciones adversas:

Para la evaluación de los efectos adversos se tienen como referencia las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes = 1/10

Frecuentes entre 1/100 y menos de 1 / 10

Poco frecuentes entre 1/1000 y menos de 1 / 100

Raras entre 1/ 10000 y menos de 1 / 1000

Muy raras menor de 1 / 10000

No conocida. No se puede establecer en base de datos disponibles.

Los efectos adversos más frecuentemente observados son de tipo gastrointestinal. Úlcera péptica, perforación y hemorragia gastrointestinal, podría ocurrir especialmente en pacientes de edad avanzada También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Con menor frecuencia se ha observado gastritis. El riesgo de sangrado gastrointestinal depende de la dosis y la duración del tratamiento. En asociación con AINEs se ha informado de presencia de edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca.

Trastornos cardiacos y vasculares

Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINEs. Datos procedentes de ensayos clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, a dosis altas (2.400 mg diarios) y en tratamientos prolongados, se puede asociar a un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). Por otra parte, los estudios epidemiológicos no sugieren que las dosis bajas de ibuprofeno (p.e 1.200 mg diarios) se asocien con un aumento del riesgo de infarto de miocardio. Parece existir una mayor predisposición por parte de los pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, estado pseudo-gripal, lasitud severa, hemorragias nasales y sangrado de la piel. En tratamientos largos se deben realizar análisis de sangre regularmente.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: fatiga o somnolencia, dolor de cabeza, mareos.

Poco frecuentes: insomnio, agitación, irritabilidad o cansancio.

Raros: parestesia.

Muy raros: En la mayor parte de los casos en los que se han notificado meningitis aséptica durante el tratamiento con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo. Los síntomas de la meningitis aséptica: rigidez de cuello, dolor de cabeza, náusea, vómitos, fiebre o confusión. Los pacientes con enfermedades autoinmunes (SLE, enfermedades del tejido conectivo) parecen estar predispuestos.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: alteraciones visuales.

Raros: ambliopía tóxica reversible.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo.

Poco frecuentes: tinnitus.

Raros: trastornos auditivos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: pirosis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento y leves pérdidas de sangre a nivel gastrointestinal que pueden causar anemia en casos excepcionales. Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa, úlceras gastrointestinales, potencialmente con sangrado y perforación. Estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn, gastritis.

Raros: estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica. Si se produjera hemorragia gastrointestinal podría ser causa de anemia y hematemesis.

Muy raros: esofagitis, pancreatitis, estenosis intestinal y estenosis diafragmática.

Trastornos renales y urinarios

Raros: daño tisular renal (necrosis papilar), especialmente en tratamientos largos, aumentando la concentración de ácido úrico en sangre.

Muy raros: reducción de la excreción urinaria y formación de edemas, especialmente en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal, síndrome nefrótico, nefritis intersticial que puede acompañarse de insuficiencia renal aguda. Por tanto, la función renal debe controlarse regularmente.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción cutánea.

Poco frecuentes: urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica), rash cutáneo.

Muy raros: reacciones vesiculares, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrosis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell). Alopecia. Reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales, pueden ocurrir infecciones graves de la piel y complicaciones leves de los tejidos blandos durante una infección de varicela.

Infecciones e infestaciones

Muy raros: exacerbaciones de inflamaciones relacionadas con infecciones (p.e. desarrollo de fascitis necrotizante) coincidiendo con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Esto posiblemente se deba al mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos. Si los signos de una infección ocurren o empeoran durante el uso de ibuprofeno, se recomienda que los pacientes acudan al médico sin retraso. Se debe investigar si procede el el tratamiento antibiótico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: angioedema, rinitis, broncoespasmo, reacciones de hipersensibilidad con rash cutáneo y urticaria, así como ataques de asma (posiblemente con disminución de la presión arterial).

Raros: reacción anafiláctica. En caso de reacción de hipersensibilidad generalizada grave puede aparecer hinchazón de cara, lengua y laringe, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock.

Muy raros: lupus eritematoso sistémico, reacciones de hipersensibilidad graves. Puede aparecer edema, inflamación en la lengua, inflamación de la parte interna de la laringe con constricción de las vías aéreas, dificultad respiratoria, palpitaciones y disminución de la presión arterial que puede poner en peligro la vida del paciente.

Trastornos hepatobiliares

Raros: ictericia, disfunción hepática, daño hepático, especialmente a largo plazo, y hepatitis aguda. Frecuencia desconocida: insuficiencia hepática.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad. Raros: reacciones psicóticas, nerviosismo, irritabilidad, confusión o desorientación y depresión.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raros: rigidez del cuello

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor y sensación de quemazón en el lugar de inyección, de carácter leve. Cansancio. Frecuencia no conocida: Reacciones en el lugar de inyección, incluyendo inflamación, hematoma o hemorragia. En muy raros casos podrían verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones

Interacciones:

Anticoagulantes: El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta cuando se administra concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y Heparina o Warfarina.

Diuréticos: El Ibuprofeno puede reducir el efecto natriurético de Furosemida y Tiazidas. Durante tratamiento con AINEs se recomienda monitorizar eficiencia diurética o signos de insuficiencia renal.

Acido acetilsalicílico u otros AINEs: No se recomienda el uso concomitante de Acido acetilsalicílico u otros AINEs con Ibuprofeno, ya que la unión a proteínas por parte de este último, aumentando la probabilidad de que se desencadenen efectos adversos.

Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA): El uso concomitante de medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e Ibuprofeno, puede causar la disminución del efecto antihipertensivo del IECA debido a inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales.

Metotrexato: En general, los AINES reducen el aclaramiento del Metotrexato, lo que resulta en niveles séricos más altos y prolongados de este último. Además, el uso concomitante de los AINES y Metotrexato aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes con trombocitopenia inducida por el Metotrexato.

Inhibidores de la recaptación de Serotonina: La administración concomitante de AINEs e inhibidores de la recaptación de Serotonina puede aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales, ulceraciones y sangrado.

Litio: El uso concomitante de Ibuprofeno y Litio puede causar toxicidad debido a aumento en los niveles plasmáticos de litio por disminución del aclaramiento renal debido a acción del Ibuprofeno. Este fenómeno se atribuye a la inhibición de prostaglandina renal por efecto del AINEs.

Corticoesteroides: El uso concomitante de corticoesteroides e Ibuprofeno puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal y la aparición de úlceras gástricas

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Dosis - Administración / Adultos (1,2,3,4)	
<i>Para manejo del dolor:</i>	<i>Para control de la fiebre:</i>

400 – 800 mg por vía intravenosa cada 6 horas como sea necesario. No exceder una dosis diaria máxima de 3200 mg	400 mg por vía intravenosa seguidos por 400 mg cada 4 a 6 horas ó 100 mg a 200 mg cada 4 horas como sea necesario, sin sobrepasar la dosis diaria máxima de 3200 mg.
---	--

En los ensayos clínicos revisados, el producto de referencia es administrado por vía intravenosa durante 30 minutos y en estudios de fase IV ha sido bien tolerado cuando se administra en un periodo de 5 a 10 minutos.

**Dosis - Administración / Niños
Para manejo del dolor y la fiebre**

<i>Edad</i>	<i>Dosis</i>	<i>Intervalo de dosificación</i>	<i>Tiempo de infusión</i>	<i>Dosis máxima diaria</i>
6 meses a 12 años	10mg/kg hasta 400 mg	Cada 4 a 6 horas	10 minutos	40mg/kg ó 2400 mg
12 años a 17 años	400 mg	Cada 4 a 6 horas	10 minutos	2400 mg

Condición de venta: Uso Institucional

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

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

interesado debe ajustar el regimen posológico a lo recomendado por la Sala para ibuprofeno en los conceptos emitidos mediante Acta No. 08 de 2016, numerales 3.16.8 y 3.16.9., en el sentido que no se debe utilizar más de 400 mg por administración para una acción analgésica o antipirética en adultos.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.6.1 NANOHS A 500 mcg

Expediente : 20121871
 Radicado : 2017000505
 Fecha : 03/01/2017
 Interesado : Selig de Colombia S.A

Composición: Cada vial contiene 0.5 mg de Albúmina Sérica humana nanocoloide

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Escaneo linfático para demostrar la integridad del sistema linfático y la diferenciación de la obstrucción linfática de las venas.

Detección del ganglio centinela en: melanoma maligno y cáncer de mama.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a algunos de los excipientes.
- Particularmente el uso de las partículas ^{99m}Tc -albúmina humana coloidal está contraindicado a personas con antecedentes de hipersensibilidad a los productos que tienen albúmina humana.
- En pacientes con obstrucción completa de los ganglios linfáticos las gammagrafías no están aconsejables debido a la amenaza de la necrosis por radiación en el sitio de la inyección.

Advertencias y precauciones:

- Si ocurren reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento se debe suspender inmediatamente y si es necesario iniciar un tratamiento intravenoso.
- Para cada paciente la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en las bases del diagnóstico de beneficios y riesgos de la exposición de la radiación. La actividad administrada debe ser la resultante de la radiación tan baja como sea

factible, teniendo en cuenta la necesidad de obtener una información de diagnóstico destinado.

- Los procedimientos con radionúclidos llevados a cabo en mujeres embarazadas también traen dosis de radiación para el feto. Solo investigaciones esenciales tendrán que ser realizadas durante el embarazo y la lactancia cuando el beneficio probable supera el riesgo incurridos para el feto y la madre.

Reacciones adversas:

- Reacción local, erupción y comezón.
- La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y un potencial para el desarrollo de defectos hereditarios.
- Reacciones de hipersensibilidad pueden desarrollarse.
Vértigo, hipotensión

Interacciones:

Medios de contraste yodados utilizados en linfografiías pueden interferir en la exploración linfática, usando ^{99m}Tc -coloide de albúmina de tamaño nanométrico.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

Adultos:

-18.5-111 MBq por sitio de inyección, el volumen inyectado no debe exceder 0.2-0.3 ml en el sitio de inyección. Un volumen de más de 0.5 ml por sitio de inyección no debe ser administrado.

*Melanoma maligno: la dosis recomendada varía de 10 a 110 MBq, utilizando la inyección intradérmica del radiocoloide.

*Cáncer de mama: Nanotop puede administrarse con inyección intradérmica, subdérmica o periareolar en presencia del tumor superficial (lesiones palpables). Las actividades varían de 5 a 200 MBq dependiendo del tiempo transcurrido entre la gammagrafía y la cirugía.

Población pediátrica:

La linfogammagrafía en niños y adolescentes tiene que ser considerado cuidadosamente, en base a las necesidades clínicas y la evaluación de la relación riesgo/beneficio. La actividad de los niños debe ser calculada a partir de los límites recomendados de actividad de adultos y ajustarse de acuerdo con el peso corporal y área de superficie corporal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017000505

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información sobre la caracterización fisicoquímica y proceso de fabricación para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información allegada no contiene información con su propio producto.

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.6.2 ADORLAN FORTE

Expediente : 20121750
 Radicado : 2016189300
 Fecha : 29/12/2016
 Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50mg de Tramadol Clohidrato + 50mg de Diclofenaco sódico.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Adorlan® Forte está indicado para aliviar el dolor inflamatorio agudo de intensidad moderada a severa

Contraindicaciones:

- En hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o cualquiera de los excipientes.
- En intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- En pacientes que toman inhibidores de la MAO o que los tomaron en los últimos 14 días
- En pacientes con epilepsia que no está bien controlada con el tratamiento.
- En pacientes con antecedente de broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otro NSAID.
- En pacientes con úlcera péptica o hemorragia gástrica activa o recurrente (al menos dos episodios distintivos de ulceración o hemorragia comprobada).

- En pacientes con antecedente de hemorragia o perforación gastrointestinal en relación con un tratamiento anterior con NSAID.
- En pacientes con hemorragia vascular cerebral u otra hemorragia activa.
- En pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca grave durante el último trimestre de embarazo.

Advertencias y precauciones:

Advertencias

- Hay reportes de convulsiones en pacientes que reciben tramadol en los niveles de dosis recomendados. El riesgo se eleva cuando las dosis de clorhidrato de tramadol rebasan la dosis límite diaria recomendada. Además, el tramadol eleva el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo. Los pacientes con epilepsia o susceptibles a convulsiones sólo deben recibir Adorlan® si la situación es imperiosa.
- El tramadol tiene potencial de dependencia. Con el uso prolongado puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de drogas, el tratamiento con Adorlan® sólo debe hacerse por periodos cortos bajo supervisión médica estricta.
- Adorlan® no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.
- Debe evitarse el uso concomitante de Adorlan® con NSAID, incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.
- Hay reportes de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal, con todos los NSAID, incluido el diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin signos de advertencia o antecedente de eventos gastrointestinales graves.
- El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal es más alto con las dosis ascendentes de Adorlan® en pacientes con antecedente de úlceras, sobre todo con complicaciones de hemorragia o perforación y en pacientes ancianos. Estos pacientes deben iniciar con la dosis más baja disponible. En estas personas y las que requieren tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ASA) u otros medicamentos que aumentan el riesgo gastrointestinal, debe considerarse el tratamiento combinado con fármacos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).
- Los pacientes con antecedente de toxicidad gastrointestinal, en particular en la vejez, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular hemorragia gastrointestinal), sobre todo al inicio del tratamiento. Debe tenerse cuidado en pacientes que también reciben medicamentos que elevan el riesgo de úlceras o hemorragia; p. ej., corticoesteroides orales, anticoagulantes como

- warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria, como ASA.
- Si se producen hemorragia o úlceras gastrointestinales durante el uso con Adorlan®, el tratamiento debe terminarse.
 - Se requieren vigilancia y asesoría adecuadas para los pacientes con antecedente de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca congestiva leve a moderada, ya que hay reportes de retención de líquido y edema en relación con el uso de NSAID, incluido el diclofenaco.
 - Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados, se relaciona con un aumento ligero en el riesgo de eventos tromboticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).
 - Existen reportes raros de reacciones dermatológicas graves durante el tratamiento con NSAID, en algunos casos con resultado letal, incluida la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell). El riesgo de tales reacciones parece mayor al inicio del tratamiento, ya que la mayoría de estas reacciones ocurrió en el primer mes de tratamiento. Ante los primeros signos de exantema, lesiones mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad, Adorlan® debe suspenderse.
 - Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, puede haber reacciones alérgicas, incluso reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de administrar Adorlan®, el tratamiento debe terminarse. Médicos expertos deben tomar las medidas apropiadas.
 - El diclofenaco puede inhibir de manera transitoria la agregación plaquetaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de la coagulación deben vigilarse con cuidado.
 - Como otros NSAID, el diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección por sus propiedades farmacodinámicas. Si durante el uso de Adorlan® recurren o se agravan signos de una infección, debe solicitarse al paciente que consulte a un médico de inmediato, el cual debe decidir si está indicado algún tratamiento antiinfeccioso/antibiótico.
 - La administración prolongada de analgésicos puede ocasionar cefalea, que no debe tratarse con un incremento en la dosis del medicamento.
 - En general, la ingestión habitual de analgésicos, sobre todo la combinación de varias sustancias analgésicas, puede causar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos).
 - El uso concomitante de Adorlan® y alcohol puede intensificar los efectos colaterales de la sustancia, sobre todo los que afectan el tubo digestivo y el sistema nervioso central.

Precauciones

Para prevenir la sobredosis, no administrar al mismo tiempo medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y personas jóvenes mayores de 16

años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 200 mg/día, lo que con la combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

- Adorlan® puede usarse sólo con mucha cautela en pacientes dependientes de opioides, con lesión cefálica, choque, con nivel de consciencia disminuido por causa desconocida, con trastornos del centro o la función respiratorios, aumento de presión intracraneal.
- En pacientes sensibles a los opiáceos, Adorlan® debe usarse sólo con cautela.
- Los efectos colaterales pueden reducirse con la administración de la dosis más baja durante el periodo más corto necesario para controlar los síntomas.
- En pacientes ancianos, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) es más alta, en particular la hemorragia y perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal.
- En pacientes con antecedente de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) los NSAID sólo deben usarse con cuidado, ya que las condiciones del paciente pueden deteriorarse.
- Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o cerebral sólo deben recibir diclofenaco después de una consideración cuidadosa. Deben hacerse consideraciones similares antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).
- La vigilancia médica estrecha es obligada en pacientes con daño grave de la función hepática. Si las pruebas de función hepática anormales persisten o se agravan, si aparecen signos clínicos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, exantema), Adorlan® debe suspenderse. La hepatitis puede ocurrir sin síntomas prodrómicos.
- Adorlan® sólo debe usarse después de la consideración cuidadosa del índice beneficio/riesgo en pacientes con:
 - trastornos congénitos en el metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda);
 - lupus eritematoso sistémico (SLE) y enfermedad mixta del tejido conectivo.
 - Es necesaria una supervisión médica muy cuidadosa en caso de
 - disfunción renal;
 - trastornos de la función hepática;
 - justo después de una cirugía mayor;
 - pacientes con fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que tienen mayor riesgo de reacciones alérgicas.

Éstas pueden presentarse en forma de ataques de asma ("asma por analgésico"), edema angioneurótico o urticaria;

- También es necesario poner cuidado especial con pacientes alérgicos a otras sustancias, ya que tienen un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Adorlan®.
- Durante la administración prolongada de Adorlan® deben verificarse la función renal y la biometría hemática a intervalos regulares

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Los efectos indeseables más frecuentes de la combinación clorhidrato de tramadol/diclofenaco fueron náusea, mareo y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuente: >1/10

Frecuente: >1/100, <1/10

Infrecuente: >1/1000, <1/100

Raro: >1/10 000, <1/1000

Muy raros: <1/10 000

Desconocido: no puede calcularse con base en los datos disponibles

En cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden descendente de gravedad.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Muy raros: dishematopoyesis (anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis), anemia hemolítica. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor faríngeo, lesiones superficiales en la boca, síntomas gripales, agotamiento intenso, hemorragia nasal y hemorragia cutánea.

Trastornos cardiacos:

Infrecuente: palpitaciones, taquicardia. Estas reacciones adversas pueden ocurrir, sobre todo en pacientes sometidos a estrés físico.

Raro: bradicardia

Muy raros: insuficiencia cardiaca congestiva, infarto miocárdico

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados puede relacionarse con un ligero aumento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).

Trastornos oculares:

-

Raro: visión borrosa, miosis, midriasis

Muy raros: alteración visual (visión doble)

Trastornos del oído y laberinto:

Muy raros: tinnitus, trastornos auditivos transitorios

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente: molestias gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y hemorragia gastrointestinal, que en casos excepcionales puede causar anemia

Frecuente: estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, cólicos abdominales, úlcera gastrointestinal (quizá con hemorragia y perforación)

Infrecuente: eructos, molestia gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, distensión), hematemesis, melena o diarrea sanguinolenta

Muy raros: estomatitis, glositis, lesión esofágica, molestias abdominales inferiores (p. ej., colitis hemorrágica o colitis ulcerativa agravada/enfermedad de Crohn), pancreatitis, estructuras intestinales semejantes a diafragmas

Debe informarse al paciente que suspenda el medicamento en caso de dolor abdominal superior intenso, melena o hematemesis, y que consulte a un médico de inmediato.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Frecuente: Fatiga

Infrecuente: edema, sobre todo en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal

Trastornos hepatobiliares

Frecuente: transaminasas elevadas

Infrecuente: lesión hepática, sobre todo en el tratamiento prolongado, hepatitis aguda con o sin ictericia

Muy raros: hepatitis fulminante

Infecciones e infestaciones:

Muy raros: hay reportes de agravación de la inflamación por infección (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante) en una conexión temporal con la administración sistémica de NSAID (como el diclofenaco sódico contenido en Adorlan®). Esto podría estar relacionado con el mecanismo de acción del NSAID. Hay reportes de meningitis aséptica (sobre todo en pacientes con trastornos autoinmunitarios preexistentes, como lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo), con síntomas como rigidez cervical, cefalea, náusea, vómito, fiebre o desorientación.

Investigaciones

Muy raros: descenso de hemoglobina

Trastornos del sistema inmunológico:

Raro: hipersensibilidad. Puede manifestarse como edema facial, edema de la lengua y laringe interna, con constricción de la vía respiratoria (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo, sibilancia, taquicardia, hipotensión que llega hasta el choque inminente, anafilaxia.

En caso de alguno de estos síntomas, que pueden ocurrir incluso cuando la preparación se usa por primera vez, Adorlan® debe suspenderse de inmediato e iniciar el tratamiento médico en caso necesario.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Frecuente: disminución de apetito

Raro: cambios en el apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raro: debilidad motora

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: mareo

Frecuente: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad

Raro: trastornos del habla, parestesia, temblor, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope.

La convulsión se produjo sobre todo después de la administración de dosis altas de tramadol o después del tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

Muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblor

Trastornos psiquiátricos:

Raros: alucinaciones, estado de confusión, trastorno del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Las reacciones adversas psíquicas pueden ocurrir después de la administración de tramadol y varían en intensidad y naturaleza (según la personalidad del sujeto y la duración del tratamiento). Incluyen cambios en el estado de ánimo (casi siempre euforia, a veces disforia), cambios en la actividad (casi siempre disminución, a veces aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (p. ej., toma de decisiones, trastornos en la percepción). Puede haber farmacodependencia. Puede haber síntomas de síndrome de abstinencia farmacológica, similares a los que ocurren durante la abstinencia de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que se observan muy rara vez con la suspensión de tramadol incluyen: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del CNS (es decir, confusión, delirios, despersonalización, separación de la realidad, paranoia).

Muy raros: depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raro: depresión respiratoria, disnea

Si las dosis recomendadas se rebasan por mucho y se administran también otras sustancias depresoras centrales, puede haber depresión respiratoria.

Hay informes de agravación de asma con tramadol.

Muy raros: neumonitis

Trastornos del sistema renal y urinario

Infrecuente: retención de líquido

Raro: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

Muy raros: daño del tejido renal (nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal) que puede acompañarse de insuficiencia renal aguda, proteinuria y/o hematuria; síndrome nefrótico.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: hiperhidrosis, prurito, exantema

Infrecuente: alopecia, urticaria

Muy raros: eccema, eritema, reacción de fotosensibilidad, púrpura (también púrpura alérgica) y reacciones cutáneas ampollares, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell).

Trastornos vasculares:

Infrecuente: regulación cardiovascular alterada (hipotensión postural o colapso cardiovascular).

Muy raros: hipertensión

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Adorlan® no debe combinarse con inhibidores de la MAO. En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días anteriores al uso del opioide petidina, se observaron interacciones que pusieron la vida con manifestaciones en el sistema nervioso central y las funciones respiratoria y cardiovascular. No pueden descartarse las mismas interacciones con inhibidores de la MAO durante el tratamiento con Adorlan®.
- La administración concomitante de Adorlan® con otros medicamentos depresores centrales, incluido el alcohol, puede potencial los efectos en el CNS.
- El tramadol puede causar convulsiones y aumentar la capacidad de causar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.
- El uso terapéutico concomitante de tramadol y fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Es probable que haya un síndrome por serotonina cuando se observa alguno de los siguientes:

- - Clono espontáneo

- Clono inducible u ocular con agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$, y clono inducible u ocular.

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos casi siempre produce una mejoría rápida. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- Hasta ahora, los resultados de estudios farmacocinéticos muestran que es improbable que haya interacciones clínicas relevante con la administración concomitante o anterior de cimetidina (inhibidor enzimático). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y acortar la duración del efecto.
- Otras sustancias activas que inhiben CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y quizá también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. La importancia clínica de esta interacción no se ha estudiado.
- En un número limitado de estudios, la administración preoperatoria o posoperatoria del antiemético antagonista de 5-HT₃ ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.
- Debe tenerse cautela durante el tratamiento concomitante con Adorlan® y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) debido a reportes de elevación del INR con aumento de hemorragia y equimosis en algunos pacientes tratados con tramadol. Además, los NSAID, incluido el diclofenaco, intensifican los efectos de anticoagulantes como la warfarina.
- La administración concomitante de varios NSAID eleva el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinales debido a un efecto sinérgico. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Adorlan® y otro NSAID.
- La administración concomitante de Adorlan® y digoxina o litio puede aumentar la concentración de estos medicamentos en la sangre. Es necesario revisar la concentración sérica de litio. Se recomienda revisar la concentración sérica de digoxina.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco pueden reducir el efecto de diuréticos y antihipertensivos. En pacientes con función renal alterada (p. ej., pacientes deshidratados o ancianos con disfunción renal), la administración concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o un antagonista de la angiotensina II y un medicamento que inhibe la ciclooxigenasa puede deteriorar más la función renal, con posibilidad de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible. Por lo tanto, la combinación sólo debe usarse con cuidado, sobre todo en pacientes ancianos. Debe solicitarse a los pacientes que tomen cantidades suficientes de líquido y deben considerarse las revisiones regulares de los parámetros renales después de iniciar el tratamiento combinado. El uso concomitante Adorlan® y diuréticos ahorradores de potasio puede causar hiperpotasemia. Por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de potasio.
- Glucocorticoides: mayor riesgo de úlceras o hemorragia gastrointestinales.

- Inhibidores de la agregación plaquetaria, como el ácido acetilsalicílico, e SSRI: aumento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- El uso de Adorlan® en las 24 horas anteriores o posteriores a la administración de metotrexato puede elevar la concentración sanguínea de éste e incrementar sus efectos tóxicos.
- Los NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.
- Los medicamentos que contienen probenecid o sulfipirazona pueden retrasar la excreción de diclofenaco.

Cuando se administran NSAID con zidovudina se eleva el riesgo de toxicidad hematológica. Hay evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos HIV (+) que reciben tratamiento concurrente con zidovudina e ibuprofeno.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente individual. En general debe elegirse la dosis más baja efectiva. En adultos y jóvenes mayores de 16 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 200 mg/día, lo que con una combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

A menos que se prescriba de otra manera, Adorlan® debe administrarse de la siguiente forma:

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Adorlan® 50 mg/50 mg tabletas:

Adorlan® (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico), una tableta cada ocho horas (correspondiente a 150 mg de clorhidrato de tramadol, 150 mg de diclofenaco sódico al día). Esta dosis puede elevarse a una tableta (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico) cada seis horas (200 mg clorhidrato de tramadol, 200 mg diclofenaco sódico al día).

En ninguna circunstancia, la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico debe administrarse por más tiempo del absolutamente necesario. Si es necesario el tratamiento prolongado del dolor con tramadol/diclofenaco en vista de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, debe mantenerse una vigilancia cuidadosa y regular (si es necesario con pausas en el tratamiento) para establecer si es necesario o no continuar el tratamiento.

Niños:

El uso de la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico no se ha establecido en niños menores de 16 años de edad. Por lo tanto, este tratamiento no se recomienda en esta población.

Pacientes geriátricos:

Por lo general no es necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años sin insuficiencia hepática o renal clínica. En pacientes ancianos mayores de 75 años, es probable que la eliminación de tramadol sea prolongada. Por lo tanto, si es preciso debe prolongarse el intervalo de administración según los requerimientos del paciente. Adorlan® debe usarse con particular cautela en tales pacientes, que por lo general son más proclives a las reacciones adversas de los antiinflamatorios no esteroideos.

En particular, se recomienda usar la dosis más baja efectiva en pacientes geriátricos frágiles o con peso corporal bajo; el paciente debe vigilarse para detectar hemorragia GI durante el tratamiento.

Insuficiencia renal/diálisis y daño hepático

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes debe considerarse con cuidado la prolongación de los intervalos de administración según los requerimientos del paciente.

En pacientes con disfunción renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión 3.0 de 23/12/2016 basado en CCDS v 5.0
- Información para prescribir versión CCDS v 5.0 de Noviembre de 2016.

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

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Tramadol Clorhidrato + 50mg de Diclofenaco sódico.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Adorlan® Forte está indicado para aliviar el dolor inflamatorio agudo de intensidad moderada a severa

Contraindicaciones:

- En hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o cualquiera de los excipientes.
- En intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- En pacientes que toman inhibidores de la MAO o que los tomaron en los últimos 14 días
- En pacientes con epilepsia que no está bien controlada con el tratamiento.
- En pacientes con antecedente de broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otro NSAID.
- En pacientes con úlcera péptica o hemorragia gástrica activa o recurrente (al menos dos episodios distintivos de ulceración o hemorragia comprobada).
- En pacientes con antecedente de hemorragia o perforación gastrointestinal en relación con un tratamiento anterior con NSAID.
- En pacientes con hemorragia vascular cerebral u otra hemorragia activa.
- En pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca grave durante el último trimestre de embarazo.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)

Advertencias y precauciones:

Advertencias

- Hay reportes de convulsiones en pacientes que reciben tramadol en los niveles de dosis recomendados. El riesgo se eleva cuando las dosis de clorhidrato de tramadol rebasan la dosis límite diaria recomendada. Además, el tramadol eleva el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo. Los pacientes con epilepsia o susceptibles a convulsiones sólo deben recibir Adorlan® si la situación es imperiosa.
- El tramadol tiene potencial de dependencia. Con el uso prolongado puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de drogas, el tratamiento con Adorlan® sólo debe hacerse por periodos cortos bajo supervisión médica estricta.
- Adorlan® no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.
- Debe evitarse el uso concomitante de Adorlan® con NSAID, incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.
- Hay reportes de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal, con todos los NSAID, incluido el

- diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin signos de advertencia o antecedente de eventos gastrointestinales graves.
- El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal es más alto con las dosis ascendentes de Adorlan® en pacientes con antecedente de úlceras, sobre todo con complicaciones de hemorragia o perforación y en pacientes ancianos. Estos pacientes deben iniciar con la dosis más baja disponible. En estas personas y las que requieren tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ASA) u otros medicamentos que aumentan el riesgo gastrointestinal, debe considerarse el tratamiento combinado con fármacos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).
 - Los pacientes con antecedente de toxicidad gastrointestinal, en particular en la vejez, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular hemorragia gastrointestinal), sobre todo al inicio del tratamiento. Debe tenerse cuidado en pacientes que también reciben medicamentos que elevan el riesgo de úlceras o hemorragia; p. ej., corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria, como ASA.
 - Si se producen hemorragia o úlceras gastrointestinales durante el uso con Adorlan®, el tratamiento debe terminarse.
 - Se requieren vigilancia y asesoría adecuadas para los pacientes con antecedente de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca congestiva leve a moderada, ya que hay reportes de retención de líquido y edema en relación con el uso de NSAID, incluido el diclofenaco.
 - Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados, se relaciona con un aumento ligero en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).
 - Existen reportes raros de reacciones dermatológicas graves durante el tratamiento con NSAID, en algunos casos con resultado letal, incluida la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell). El riesgo de tales reacciones parece mayor al inicio del tratamiento, ya que la mayoría de estas reacciones ocurrió en el primer mes de tratamiento. Ante los primeros signos de exantema, lesiones mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad, Adorlan® debe suspenderse.
 - Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, puede haber reacciones alérgicas, incluso reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de administrar Adorlan®, el tratamiento debe terminarse. Médicos expertos deben tomar las medidas apropiadas.

- El diclofenaco puede inhibir de manera transitoria la agregación plaquetaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de la coagulación deben vigilarse con cuidado.
- Como otros NSAID, el diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección por sus propiedades farmacodinámicas. Si durante el uso de Adorlan® recurren o se agravan signos de una infección, debe solicitarse al paciente que consulte a un médico de inmediato, el cual debe decidir si está indicado algún tratamiento antiinfeccioso/antibiótico.
- La administración prolongada de analgésicos puede ocasionar cefalea, que no debe tratarse con un incremento en la dosis del medicamento.
- En general, la ingestión habitual de analgésicos, sobre todo la combinación de varias sustancias analgésicas, puede causar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos).
- El uso concomitante de Adorlan® y alcohol puede intensificar los efectos colaterales de la sustancia, sobre todo los que afectan el tubo digestivo y el sistema nervioso central.

Precauciones

Para prevenir la sobredosis, no administrar al mismo tiempo medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y personas jóvenes mayores de 16 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 200 mg/día, lo que con la combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

- Adorlan® puede usarse sólo con mucha cautela en pacientes dependientes de opioides, con lesión cefálica, choque, con nivel de consciencia disminuido por causa desconocida, con trastornos del centro o la función respiratorios, aumento de presión intracraneal.
- En pacientes sensibles a los opiáceos, Adorlan® debe usarse sólo con cautela.
- Los efectos colaterales pueden reducirse con la administración de la dosis más baja durante el periodo más corto necesario para controlar los síntomas.
- En pacientes ancianos, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) es más alta, en particular la hemorragia y perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal.
- En pacientes con antecedente de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) los NSAID sólo deben usarse con cuidado, ya que las condiciones del paciente pueden deteriorarse.
- Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o cerebral sólo deben recibir diclofenaco después de una consideración cuidadosa. Deben hacerse consideraciones similares antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para eventos

- cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).
- La vigilancia médica estrecha es obligada en pacientes con daño grave de la función hepática. Si las pruebas de función hepática anormales persisten o se agravan, si aparecen signos clínicos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, exantema), Adorlan® debe suspenderse. La hepatitis puede ocurrir sin síntomas prodrómicos.
 - Adorlan® sólo debe usarse después de la consideración cuidadosa del índice beneficio/riesgo en pacientes con:
 - trastornos congénitos en el metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda);
 - lupus eritematoso sistémico (SLE) y enfermedad mixta del tejido conectivo.
 - Es necesaria una supervisión médica muy cuidadosa en caso de
 - disfunción renal;
 - trastornos de la función hepática;
 - justo después de una cirugía mayor;
 - pacientes con fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que tienen mayor riesgo de reacciones alérgicas.

Éstas pueden presentarse en forma de ataques de asma ("asma por analgésico"), edema angioneurótico o urticaria;

- También es necesario poner cuidado especial con pacientes alérgicos a otras sustancias, ya que tienen un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Adorlan®.
- Durante la administración prolongada de Adorlan® deben verificarse la función renal y la biometría hemática a intervalos regulares

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Los efectos indeseables más frecuentes de la combinación clorhidrato de tramadol/diclofenaco fueron náusea, mareo y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuente: >1/10

Frecuente: >1/100, <1/10

Infrecuente: >1/1000, <1/100

Raro: >1/10 000, <1/1000

Muy raros: <1/10 000

Desconocido: no puede calcularse con base en los datos disponibles

En cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden descendente de gravedad.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Muy raros: dishematopoyesis (anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis), anemia hemolítica. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor faríngeo, lesiones superficiales en la boca, síntomas gripales, agotamiento intenso, hemorragia nasal y hemorragia cutánea.

Trastornos cardiacos:

Infrecuente: palpitaciones, taquicardia. Estas reacciones adversas pueden ocurrir, sobre todo en pacientes sometidos a estrés físico.

Raro: bradicardia

Muy raros: insuficiencia cardiaca congestiva, infarto miocárdico

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados puede relacionarse con un ligero aumento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).

Trastornos oculares:

-

Raro: visión borrosa, miosis, midriasis

Muy raros: alteración visual (visión doble)

Trastornos del oído y laberinto:

Muy raros: tinnitus, trastornos auditivos transitorios

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente: molestias gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y hemorragia gastrointestinal, que en casos excepcionales puede causar anemia

Frecuente: estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, cólicos abdominales, úlcera gastrointestinal (quizá con hemorragia y perforación)

Infrecuente: eructos, molestia gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, distensión), hematemesis, melena o diarrea sanguinolenta

Muy raros: estomatitis, glositis, lesión esofágica, molestias abdominales inferiores (p. ej., colitis hemorrágica o colitis ulcerativa agravada/enfermedad de Crohn), pancreatitis, estructuras intestinales semejantes a diafragmas

Debe informarse al paciente que suspenda el medicamento en caso de dolor abdominal superior intenso, melena o hematemesis, y que consulte a un médico de inmediato.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Frecuente: Fatiga

Infrecuente: edema, sobre todo en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal

Trastornos hepatobiliares

Frecuente: transaminasas elevadas

Infrecuente: lesión hepática, sobre todo en el tratamiento prolongado, hepatitis aguda con o sin ictericia

Muy raros: hepatitis fulminante

Infecciones e infestaciones:

Muy raros: hay reportes de agravación de la inflamación por infección (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante) en una conexión temporal con la administración sistémica de NSAID (como el diclofenaco sódico contenido en Adorlan®). Esto podría estar relacionado con el mecanismo de acción del NSAID. Hay reportes de meningitis aséptica (sobre todo en pacientes con trastornos autoinmunitarios preexistentes, como lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo), con síntomas como rigidez cervical, cefalea, náusea, vómito, fiebre o desorientación.

Investigaciones

Muy raros: descenso de hemoglobina

Trastornos del sistema inmunológico:

Raro: hipersensibilidad. Puede manifestarse como edema facial, edema de la lengua y laringe interna, con constricción de la vía respiratoria (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo, sibilancia, taquicardia, hipotensión que llega hasta el choque inminente, anafilaxia.

En caso de alguno de estos síntomas, que pueden ocurrir incluso cuando la preparación se usa por primera vez, Adorlan® debe suspenderse de inmediato e iniciar el tratamiento médico en caso necesario.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Frecuente: disminución de apetito

Raro: cambios en el apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raro: debilidad motora

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: mareo

Frecuente: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad

Raro: trastornos del habla, parestesia, temblor, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope.

La convulsión se produjo sobre todo después de la administración de dosis altas de tramadol o después del tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

Muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblor

Trastornos psiquiátricos:

Raros: alucinaciones, estado de confusión, trastorno del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Las reacciones adversas psíquicas pueden ocurrir después de la administración de tramadol y varían en intensidad y naturaleza (según la personalidad del sujeto y la duración del tratamiento). Incluyen cambios en el estado de ánimo (casi siempre euforia, a veces disforia), cambios en la actividad (casi siempre disminución, a veces aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (p. ej., toma de decisiones, trastornos en la percepción). Puede haber farmacodependencia. Puede haber síntomas de síndrome de abstinencia farmacológica, similares a los que ocurren durante la abstinencia de opiáceos:

agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que se observan muy rara vez con la suspensión de tramadol incluyen: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del CNS (es decir, confusión, delirios, despersonalización, separación de la realidad, paranoia).

Muy raros: depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raro: depresión respiratoria, disnea

Si las dosis recomendadas se rebasan por mucho y se administran también otras sustancias depresoras centrales, puede haber depresión respiratoria.

Hay informes de agravación de asma con tramadol.

Muy raros: neumonitis

Trastornos del sistema renal y urinario

Infrecuente: retención de líquido

Raro: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

Muy raros: daño del tejido renal (nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal) que puede acompañarse de insuficiencia renal aguda, proteinuria y/o hematuria; síndrome nefrótico.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: hiperhidrosis, prurito, exantema

Infrecuente: alopecia, urticaria

Muy raros: eccema, eritema, reacción de fotosensibilidad, púrpura (también púrpura alérgica) y reacciones cutáneas ampollares, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell).

Trastornos vasculares:

Infrecuente: regulación cardiovascular alterada (hipotensión postural o colapso cardiovascular).

Muy raros: hipertensión

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Adorlan® no debe combinarse con inhibidores de la MAO. En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días anteriores al uso del opioide petidina, se observaron interacciones que pusieron la vida con manifestaciones en el sistema nervioso central y las funciones respiratoria y cardiovascular. No pueden descartarse las mismas interacciones con inhibidores de la MAO durante el tratamiento con Adorlan®.
- La administración concomitante de Adorlan® con otros medicamentos depresores centrales, incluido el alcohol, puede potencial los efectos en el CNS.
- El tramadol puede causar convulsiones y aumentar la capacidad de causar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.
- El uso terapéutico concomitante de tramadol y fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Es probable que haya un síndrome por serotonina cuando se observa alguno de los siguientes:
 - Clono espontáneo
 - Clono inducible u ocular con agitación o diaforesis
 - Temblor e hiperreflexia
 - Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$, y clono inducible u ocular.

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos casi siempre produce una mejoría rápida. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- Hasta ahora, los resultados de estudios farmacocinéticos muestran que es improbable que haya interacciones clínicas relevante con la administración concomitante o anterior de cimetidina (inhibidor enzimático). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y acortar la duración del efecto.
- Otras sustancias activas que inhiben CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y quizá también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. La importancia clínica de esta interacción no se ha estudiado.

- En un número limitado de estudios, la administración preoperatoria o posoperatoria del antiemético antagonista de 5-HT₃ ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.
- Debe tenerse cautela durante el tratamiento concomitante con Adorlan® y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) debido a reportes de elevación del INR con aumento de hemorragia y equimosis en algunos pacientes tratados con tramadol. Además, los NSAID, incluido el diclofenaco, intensifican los efectos de anticoagulantes como la warfarina.
- La administración concomitante de varios NSAID eleva el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinales debido a un efecto sinérgico. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Adorlan® y otro NSAID.
- La administración concomitante de Adorlan® y digoxina o litio puede aumentar la concentración de estos medicamentos en la sangre. Es necesario revisar la concentración sérica de litio. Se recomienda revisar la concentración sérica de digoxina.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco pueden reducir el efecto de diuréticos y antihipertensivos. En pacientes con función renal alterada (p. ej., pacientes deshidratados o ancianos con disfunción renal), la administración concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o un antagonista de la angiotensina II y un medicamento que inhibe la ciclooxigenasa puede deteriorar más la función renal, con posibilidad de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible. Por lo tanto, la combinación sólo debe usarse con cuidado, sobre todo en pacientes ancianos. Debe solicitarse a los pacientes que tomen cantidades suficientes de líquido y deben considerarse las revisiones regulares de los parámetros renales después de iniciar el tratamiento combinado. El uso concomitante Adorlan® y diuréticos ahorradores de potasio puede causar hiperpotasemia. Por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de potasio.
- Glucocorticoides: mayor riesgo de úlceras o hemorragia gastrointestinales.
- Inhibidores de la agregación plaquetaria, como el ácido acetilsalicílico, e SSRI: aumento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- El uso de Adorlan® en las 24 horas anteriores o posteriores a la administración de metotrexato puede elevar la concentración sanguínea de éste e incrementar sus efectos tóxicos.
- Los NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.
- Los medicamentos que contienen probenecid o sulfonpirazona pueden retrasar la excreción de diclofenaco.

Cuando se administran NSAID con zidovudina se eleva el riesgo de toxicidad hematológica. Hay evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos HIV (+) que reciben tratamiento concurrente con zidovudina e ibuprofeno.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente individual. En general debe elegirse la dosis más baja efectiva. En adultos y jóvenes mayores de 16 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 200 mg/día, lo que con una combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

A menos que se prescriba de otra manera, Adorlan® debe administrarse de la siguiente forma:

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Adorlan® 50 mg/50 mg tabletas:

Adorlan® (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico), una tableta cada ocho horas (correspondiente a 150 mg de clorhidrato de tramadol, 150 mg de diclofenaco sódico al día). Esta dosis puede elevarse a una tableta (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico) cada seis horas (200 mg clorhidrato de tramadol, 200 mg diclofenaco sódico al día).

En ninguna circunstancia, la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico debe administrarse por más tiempo del absolutamente necesario. Si es necesario el tratamiento prolongado del dolor con tramadol/diclofenaco en vista de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, debe mantenerse una vigilancia cuidadosa y regular (si es necesario con pausas en el tratamiento) para establecer si es necesario o no continuar el tratamiento.

Niños:

El uso de la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico no se ha establecido en niños menores de 16 años de edad. Por lo tanto, este tratamiento no se recomienda en esta población.

Pacientes geriátricos:

Por lo general no es necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años sin insuficiencia hepática o renal clínica. En pacientes ancianos mayores de 75 años, es probable que la eliminación de tramadol sea prolongada. Por lo tanto, si es preciso debe prolongarse el intervalo de administración según los requerimientos del paciente. Adorlan® debe usarse con particular cautela en tales pacientes, que por lo general son más proclives a las reacciones adversas de los antiinflamatorios no esteroideos.

En particular, se recomienda usar la dosis más baja efectiva en pacientes geriátricos frágiles o con peso corporal bajo; el paciente debe vigilarse para detectar hemorragia GI durante el tratamiento.

Insuficiencia renal/diálisis y daño hepático

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes debe considerarse con cuidado la prolongación de los intervalos de administración según los requerimientos del paciente.

En pacientes con disfunción renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.3.0.0.N30

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en el sentido de incluir en contraindicaciones cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

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

3.1.6.3 BILIPID®

Expediente : 20111176
 Radicado : 2016083457 / 2017005004
 Fecha : 18/01/2017
 Interesado : Laboratorios Infinity Pharma S.A.S
 Fabricante : Titan Laboratories PVT. Ltd

Composición:

Fenofibrato IR (pellets 66.23%) 200 mg
 Rosuvastatina cálcica equivalente a rosuvastatina (pellets 10%) 10 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina dura con interior formado por Pellets de los principios activos.

Indicaciones: Bilipid está Indicado en el tratamiento de pacientes con dislipidemia mixta y enfermedad coronaria o equivalente de enfermedad coronaria, que reciben tratamiento con estatinas y presentan persistencia de niveles anormales de triglicéridos y DHL.

Contraindicaciones: Bilipid está contraindicado en pacientes con daño renal severo, incluyendo diálisis. También está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, cirrosis biliar primaria y anomalías inexplicables y persistentes de la función hepática. Enfermedad preexistente de vesícula. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al fenofibrato, se aconseja un monitoreo regular de la función hepática (incluyendo niveles plasmáticos de ALT) se sugiere monitoreo de la función renal en pacientes con disfunción renal que reciben fenofibrato, en los pacientes de edad, especialmente los diabéticos, con disfunción renal o hipotiroidismo, se deben instruir para que reporten síntomas de miositis (dolor inexplicable, hipersensibilidad a calambres musculares) se deberían supervisar con niveles de CPK, pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la rosuvastatina. Pacientes con enfermedad hepática activa; insuficiencia renal grave; pacientes con miopatía. Pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina, warfarina, gemfibrozilo u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de fibratos o estatinas.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento combinado de estatinas, incluida la rosuvastatina, con fibratos, incluido el fenofibrato, debe realizarse únicamente cuando el beneficio de la asociación en el tratamiento del perfil lipídico del paciente supere los riesgos de la combinación de ambos medicamentos. Si bien los estudios de interacciones entre rosuvastatina y fenofibrato o sus metabolitos no han mostrado interacciones de relevancia clínica, existen reportes de miopatías asociadas a las estatinas y a los fibratos, así como reportes de aumento del riesgo de rhabdomiólisis con el uso de otros fibratos y estatinas. Por ello, en caso de utilizar la asociación se recomienda monitorear signos de toxicidad muscular como mialgias o elevación de la creatinofosfoquinasa (CPK) y advertir al paciente que ante la aparición de dolores musculares debe suspender en forma inmediata el tratamiento y consultar al médico. Se debe suspender el tratamiento ante un aumento significativo de los niveles de CPK independientemente aunque el paciente no tenga síntomas musculares.

Rosuvastatina: Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y/o tienen un antecedente de enfermedad hepática. Se recomienda que los análisis de la función hepática se realicen antes y 3 meses después del inicio del tratamiento con Rosuvastatina. Rosuvastatina debe discontinuarse o reducirse la dosis, si el nivel de transaminasas séricas es superior a 3 veces el límite superior del normal. Efectos musculoesqueléticos: se han informado casos de rhabdomiólisis con insuficiencia renal aguda debido a mioglobinuria con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina. Estos riesgos pueden ocurrir en cualquier nivel de dosificación, pero aumentan con la dosis más alta (40mg). Rosuvastatina se debe

prescribir con cuidado en pacientes con factores que tienen predisposición a la miopatía, tal como el deterioro renal, edad avanzada (> 65 años de edad) e hipotiroidismo tratado inadecuadamente. Se le debe solicitar a los pacientes que informen inmediatamente si sienten dolor muscular o debilidad inexplicable, en especial si está asociado con malestar o fiebre. Los niveles CPK deben medirse en estos pacientes. La terapia con Rosuvastatina debe discontinuarse si los niveles de CPK son marcadamente elevados o si, sobre fundamentos clínicos, se diagnostica o se sospecha miopatía. En los ensayos con Rosuvastatina no hubo evidencia de aumento de los efectos sobre el músculo esquelético en la pequeña cantidad de pacientes tratados con Rosuvastatina y terapia concomitante. Sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de la miositis y miopatía en pacientes que recibieron otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico incluyendo gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos de tipo azol, inhibidores de proteasa y antibióticos macrólidos. Rosuvastatina no debe utilizarse en ningún paciente con una condición aguda y sería indicadora de miopatía o predisposición al desarrollo de insuficiencia renal debido a la rabdomiólisis (por ej: sepsis, hipotensión, cirugía mayor, severos trastornos metabólicos, endócrinos y electrolíticos; o convulsiones no controladas). La proteinuria detectada por la prueba habitual y principalmente de origen tubular, se ha observado en pacientes tratados con dosis más elevadas de Rosuvastatina, en especial 40 mg. Por lo general esto es transitorio y no predictivo de una enfermedad renal progresiva o aguda.

Fenofibrato: El tratamiento con fibratos puede asociarse con miopatía (miositis y rabdomiólisis), con o sin aumento de CPK. En caso de presentar miositis con aumento de CPK mayor de 5 veces sobre el valor normal, debe suspenderse el tratamiento. Debe tenerse en cuenta que esta complicación aparece con mayor frecuencia en pacientes con hipoalbuminemia o insuficiencia renal, o en aquellos que reciben tratamiento concomitante con otras drogas hipolipemiantes, ya sean otro tipo de fibrato o algún inhibidor de la HMG CoA-reductasa, por lo que se deberá monitorear cuidadosamente el tratamiento en estas circunstancias. Algunos pacientes presentan aumento de transaminasas hepáticas durante el tratamiento con Fenofibrato. Es preciso monitorear la función hepática bimestral o trimestralmente. Si se incrementan más allá de 3 veces por sobre el nivel normal, el tratamiento debe ser discontinuado. El tratamiento también puede asociarse con el desarrollo de colelitiasis, por lo que deberá controlarse la aparición de síntomas compatibles con este cuadro.

Reacciones adversas:

Rosuvastatina: Los eventos adversos observados con Rosuvastatina son por lo general leves y transitorios. Las frecuencias de los eventos adversos son clasificadas de acuerdo a lo siguiente: Comunes (> 1/100, < 1/10) y Poco frecuentes (> 1/10.000, < 1/1.000).
Trastornos del sistema nervioso: Comunes: dolor de cabeza, mareos.
Trastornos gastrointestinales: Comunes: constipación, náuseas, dolor abdominal.
Trastornos músculoesqueléticos, de tejido conectivo y óseos: Comunes: mialgia. Poco comunes: miopatía.
Trastornos generales: Comunes: astenia. Al igual que con otros inhibidores de

la HMG-CoA reductasa, la incidencia de las reacciones adversas de la droga tiende a aumentar con el aumento de la dosis. Efectos musculoesqueléticos: Casos poco frecuentes de rabdomiólisis se han informado en pacientes que reciben Rosuvastatina, en ensayos clínicos de investigación que fueron ocasionalmente asociados con el deterioro de la función renal. Todos los casos mejoraron al interrumpir la terapia. Este efecto puede verse potenciado con el uso de fibratos, incluido el fenofibrato. Efectos de laboratorio: Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un aumento relacionado con la dosis en las transaminasas y CPK en una pequeña cantidad de pacientes que toman Rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. Este efecto puede verse potenciado con el uso de fibratos, incluido el fenofibrato.

Fenofibrato: Entre los eventos adversos más frecuentes se encuentran: Síntomas generales: Dolor abdominal, dolor lumbar, cefalea, astenia y síndrome seudogripal. Musculoesqueléticos: Ocasionalmente mialgias; muy infrecuentemente miositis, elevación de la CPK y rabdomiólisis. Estos fenómenos son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal previa y generalmente revierten con la suspensión del tratamiento. Este efecto puede verse potenciado con el uso de estatinas, incluida la rosuvastatina. Digestivos: Trastornos en la función hepática (que lleva a la suspensión del tratamiento al 2% de los pacientes), diarrea, náuseas y constipación. Los pacientes presentan riesgo de desarrollar litiasis biliar. Respiratorios: Trastornos respiratorios y rinitis. Neurológicos: Muy infrecuentemente fatiga, debilidad, somnolencia y mareos. Piel: Fotosensibilidad. Raramente urticaria, prurito y rash cutáneo.

Interacciones:

Rosuvastatina: antagonistas de la Vitamina K: Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o aumento de la dosificación de Rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K (Ej: warfarina) puede producir un aumento del RIN. La discontinuación o reducción de la dosificación de Rosuvastatina puede producir una disminución del RIN. En tales situaciones, se sugiere un monitoreo adecuado del RIN. Gemfibrozil: El uso concomitante de Rosuvastatina y gemfibrozil produjo un aumento de 2 veces en $C_{máx}$ y AUC de Rosuvastatina). Ciclosporina: Durante el tratamiento concomitante de Rosuvastatina y ciclosporina, los niveles plasmáticos de Rosuvastatina fueron en promedio 7 veces Mayores a los observados en voluntarios sanos . La administración concomitante de Rosuvastatina y ciclosporina no afectó las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina. Antiácido: La administración simultánea de Rosuvastatina con una suspensión de antiácido que contiene hidróxido de magnesio y aluminio, produjo una disminución en la concentración plasmática de Rosuvastatina de aproximadamente 50%. Este efecto se redujo cuando el antiácido se administró 2 horas después de la Rosuvastatina. La relevancia clínica de esta interacción no ha sido estudiada. Enzimas del citocromo P450: Los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la Rosuvastatina no es un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450.

Además, la Rosuvastatina es un sustrato pobre para estas isoenzimas. No se han observado interacciones entre Rosuvastatina y fluconazol (inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) o ketoconazol (inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4). Eritromicina: El uso concomitante de Rosuvastatina y eritromicina produjo una disminución del 20% en el AUC y una disminución del 30% en la $C_{máx}$ de la Rosuvastatina. Esta interacción puede producirse por el aumento en la motilidad intestinal causada por la eritromicina. Anticonceptivos orales: El uso concomitante de Rosuvastatina con un anticonceptivo oral produjo un aumento en AUC de etinil estradiol y norgestrel en un 26 y 34%, respectivamente. Estos aumentos de los niveles plasmáticos deben considerarse al seleccionar las dosis de los anticonceptivos orales. Otros medicamentos: No existieron interacciones clínicamente relevantes con digoxina, Fenofibrato, agentes antihipertensivos, agentes antidiabéticos y terapia de eemplazo hormonal.

Fenofibrato:

Anticoagulantes orales: Aumenta el riesgo de sangrado, por desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas. La dosis de anticoagulante deberá reducirse durante el tratamiento conjunto y se deberá monitorear cuidadosamente el valor del tiempo de protrombina.

Inhibidores de la HMG CoA-reductasa (estatinas): El uso combinado con estatinas, puede aumentar el riesgo de daño muscular. Si bien no se han encontrado interacciones específicas clínicamente relevantes en los estudios con Rosuvastatina, hay reportes con el uso de fibratos y otras estatinas. Monitorear estrechamente signos de toxicidad muscular y los niveles de creatina-fosfocinasa (CPK) durante el tratamiento combinado y suspender el mismo ante sospecha de miopatía. Fenitoína, tolbutamida: Pueden aumentar sus niveles plasmáticos por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Adultos:

La dosis recomendada es de 5-40 mg una vez al día. La dosis de rosuvastatina debe ser personalizada en función de la respuesta y de los niveles deseados de LDLs. Habitualmente, la dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día, si bien se puede considerar la administración de 5 mg una vez al día en pacientes que requieren una reducción menos agresiva de los niveles de LDLs y en aquellos con riesgo de desarrollar miopatía. En los pacientes con niveles de LDLs >90 mg/dL y con objetivos lipídicos agresivos, la dosis inicial de rosuvastatina puede ser de 20 mg una vez al día. La dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina sólo deberá ser administrada a pacientes que no pueden alcanzar los objetivos de- LDLs con 20 mg una vez al día

Tratamiento de la dislipidemia mixta (tipo IIa y IIb de Fredrickson)

Tratamiento adyuvante de la dieta para reducir los niveles de colesterol total, LDLs, Apo B y triglicéridos

Tratamiento de la insuficiencia renal progresiva

Adultos: Las dosis utilizadas han sido de 5-40 mg una vez al día. Aunque los datos existentes son limitados, se ha comprobado que la administración prolongada de rosuvastatina reduce los niveles de creatinina sérica en comparación con el placebo aumentando la filtración glomerular. Algunos autores sugieren que la rosuvastatina puede frenar la progresión de la enfermedad renal. (Vidt et al, 2004)

En pacientes con insuficiencia renal severa (CLCR <30 ml/min/1,73 m²), la administración de rosuvastatina deberá comenzar con una dosis de 5 mg una vez al día y no deberá exceder los 10 mg una vez al día.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la rosuvastatina en los niños menores de 8 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2016013521, emitida mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración.
- Inserto versión 1 de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la asociación en las concentraciones de la referencia, dado que la información clínica allegada no aporta evidencia de que una concentración mayor a 135 mg en el componente de fenofibrato, aporte alguna ventaja terapéutica.

3.1.6.4. VITAROS 3 mg/g CREMA

Expediente : 20113619
 Radicado : 2016113896
 Fecha : 19/08/2016

Si el priapismo no se trata inmediatamente, se puede dañar el tejido del pene y puede resultar en la pérdida permanente de la potencia.

Hipotensión/Síncope:

La hipotensión sintomática (mareos) y el síncope se presentaron en un pequeño porcentaje de pacientes 6/1280 (0.5%), durante la dosis en los estudios clínicos de fase 3.

Los pacientes deben estar prevenidos de evitar actividades, como conducir o tareas riesgosas, que pudieran llevar a una lesión si se presentara una hipotensión o síncope después de la administración de Vitaros.

Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

Pacientes con Enfermedad Neurológica:

No se han realizados estudios clínicos en pacientes con un antecedentes de enfermedad neurológica o lesión espinal.

Precauciones Generales:

Precauciones sobre la Administración:

Vitaros debe ser aplicado de acuerdo con las instrucciones antes mencionadas. La exposición intrauretral inadvertida puede resultar en ardor del pene o sensación de hormigueo y dolor.

Se carece de información sobre la exposición intrauretral repetida a largo plazo de Vitaros.

Enfermedad de Transmisión Sexual:

Debe informarse a los pacientes que Vitaros no otorga protección contra el contagio de enfermedades de transmisión sexual. Debe aconsejarse a los pacientes y parejas que usen Vitaros que usen medidas de protección necesarias para prevenir el contagio de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Efectos Adversos de la Pareja Sexual:

Los profesionales de la salud deben aconsejar a sus pacientes que informen a sus parejas sexuales que están usando Vitaros. Las parejas de los usuarios de Vitaros pueden experimentar eventos adversos, más comúnmente irritación vaginal. Por ello es preferible el uso de método de barrera (condón, profiláctico).

No han sido estudiados los efectos de Vitaros sobre la mucosa oral ni anal. Se debe usar método de barrera (condón, profiláctico) para practicar sexo oral (felación) o sexo anal.

Uso con Parejas: Mujeres en Edad Reproductiva, Mujeres Embarazadas y en Periodo de Lactancia:

Vitaros no tiene propiedades anticonceptivas. Se recomienda que las parejas que usan Vitaros utilicen un método de anticoncepción adecuado si la pareja femenina tiene el potencial de quedar embarazada.

No existe información sobre los efectos del alprostadil sobre el embarazo temprano, en los niveles que llegan a la pareja mujeres. Se debe usar condón para el coito con mujeres en edad reproductiva, embarazo o lactancia.

Uso con Condones (profilácticos) de Látex:

Para el uso solo se investigaron condones de materiales a base de látex; en caso de empleo de otros materiales no se puede excluir el riesgo de daño del condón.

Reacciones Adversas:

Datos de los Estudios Clínicos:

Los eventos adversos relacionados con el fármaco más comúnmente reportados por los pacientes durante los estudios clínicos fueron reacciones locales urogenitales, transitorias, en el sitio de la aplicación o alrededor del mismo, incluyendo ardor, dolor, comezón (prurito, picazón), hormigueo y eritema del pene después de la aplicación, las cuales fueron de intensidad leves a moderadas y transitorias, con una duración de 1 a 2 horas.

Estos eventos adversos locales fueron bien tolerados por la mayoría de los pacientes y fueron comparables entre las dosis de alprostadil.

Lista Tabulada de Reacciones Adversas:

Los eventos adversos más comúnmente reportados en el tratamiento con Vitaros se presentan en la siguiente tabla. (Muy común $\geq 1/10$; Común $\geq 1/100$, $<1/10$; No común $\geq 1/1000$, $<1/100$; Raros $\geq 1/10000$, $<1/1000$; Muy raros $<1/10000$).

Tabla 1 Reacciones Adversas

Clasificación de Sistema de Órgano (MedDRA)	Frecuencia	Reacción Adversa
Desórdenes del sistema nervioso	No común	Hiperestesia
Desórdenes del sistema vascular*	No común	Mareos Síncope Hipotensión

Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Rash (erupción)
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades
Desórdenes renales y urinarios	Frecuente	Dolor uretral
	Poco frecuente	Estenosis uretral Inflamación del tracto urinario
Desórdenes del sistema reproductivo y de las mamas	Frecuente	Ardor peneano Dolor peneano Eritema peneano Dolor genital Malestar genital Eritema genital Aumento en la erección Prurito genital Edema peneano Balanitis Hormigueo peneano Pulsaciones en el pene Entumecimiento del pene En las parejas femeninas: Sensación de ardor vulvovaginal Vaginitis
	Poco frecuente	Prurito peneano Erupciones (rash) genital Dolor escrotal Plenitud genital Rigidez excesiva Falta de sensación peneana Erección prolongada / priapismo† En las parejas femeninas: Prurito vulvovaginal
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Poco frecuente	Dolor en el sitio de aplicación

† El priapismo (Erección de más de 4 horas de duración) es una condición seria que requiere de un rápido tratamiento de un médico.

Poblaciones Especiales:

No existe una clara indicación de que alprostadil aumente el riesgo de eventos cardiovasculares, más allá de su efecto vasodilatador; no obstante, no puede excluirse que pacientes con enfermedades / factores de riesgo subyacentes presenten un riesgo mayor frente a la combinación de un aumento de la actividad sexual / física que está asociada con el uso de alprostadil

Interacciones:

No se realizaron estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con Vitaros. Basándose en la naturaleza de su metabolismo se considera que las interacciones medicamentosas son improbables.

Inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5):

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Vitaros en combinación con otros tratamientos para la disfunción eréctil, especialmente el tratamiento combinado con inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5) o sildenafil, tadalafil y vardenafil. Por lo tanto, Vitaros no debe ser usada en combinación con inhibidores de la PDE-5. Puesto que tanto Vitaros como los inhibidores de PDE-5 tienen efectos cardiovasculares, no se puede excluir un riesgo cardiovascular incrementado y aditivo.

Implantes de Pene, Fármacos Alfa Bloqueantes, Relajantes del Músculo Liso:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con implantes de pene o relajantes del músculo liso como la papaverina ni fármacos usados para inducir erecciones como los alfa bloqueantes (p. ej. fentolamina intracavernosa, timoxamina). Cuando se utilizan en combinación existe riesgo de priapismo (erección anormalmente prolongada y dolorosa).

Simpaticomiméticos, Descongestivos, Supresores del Apetito:

No se han llevado a cabo estudios de Vitaros en combinación con simpaticomiméticos, descongestivos y supresores del apetito (agentes anorexígenos). Cuando se usan en combinación puede existir una reducción en el efecto de alprostadil (inhibición por interacción farmacológica).

Anticoagulantes, Inhibidores de la Agregación Plaquetaria:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con anticoagulantes ni inhibidores de la agregación plaquetaria.

Cuando se usan en combinación puede existir un riesgo aumentado de sangrado uretral, hematuria.

Fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos:

Los pacientes tratados concomitantemente con fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos pueden mostrar un riesgo aumentado de hipotensión, especialmente en pacientes ancianos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendadas:

Vitaros se aplica de manera tópica en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Vitaros está disponible en la concentración de dosificación de 300 mcg de alprostadil, cada 100 mg de crema.

Vitaros debe ser usado a demanda para lograr una erección. Antes de la auto-administración cada paciente debe ser instruido por un profesional médico sobre la técnica correcta para la administración de Vitaros.

La frecuencia máxima de uso será de no más de 2 a 3 veces por semana y de sólo una vez en un periodo de 24 horas. Cada dispensador de dosis única de Vitaros es para un único uso y debe desecharse apropiadamente después de emplearlo.

El inicio del efecto es de 5 a 30 minutos después de la administración. La duración del efecto es aproximadamente 1 a 2 horas. Sin embargo, la duración real variará de paciente a paciente.

La dosis inicial debe ser recomendada por un médico. Puede considerarse una dosis inicial de 300 mcg, especialmente en pacientes con DE (disfunción eréctil) severa, que presenten comorbilidades o no hayan respondido a los inhibidores de la PDE-5.

Los pacientes deben ser instruidos sobre la técnica apropiada de administración, se les debe proporcionar información sobre posibles efectos colaterales (como mareos, desmayos) y la necesidad de evitar operar maquinaria / conducir vehículos hasta que esté consciente de su tolerancia al fármaco.

Dosis Recomendadas – Poblaciones especiales:

* Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

* Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

* Pediátricos:

No han sido estudiados los efectos de la edad en la farmacocinética del Alprostadil tópico. Vitaros no está indicado para uso en niños ni en individuos menores de 18 años.

Método de Administración:

Aplicar Vitaros en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) dentro de los 5 a 30 minutos antes del momento esperado del coito, siguiendo las instrucciones que a continuación se mencionan:

1. Lavar sus manos antes de aplicar Vitaros. Retirar el dispensador del sobre protector rasgando completamente a lo largo del borde punteado. Retirar el dispensador del sobre.

Guardar el sobre para después desechar el dispensador usado. Retirar la tapa de la punta del dispensador

2. Sujetar la punta del pene con una mano y manipular cuidadosamente para ampliar la apertura del orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Ver la Fig. 2 (Nota, si usted no está circuncidado, primero retraer y sujetar la piel del prepucio antes de ampliar la apertura del pene).

3. Sujetar el barril del dispensador entre sus dedos y colocar la punta del mismo sobre el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) y, cuidadosamente, presionar el émbolo con su pulgar hasta que toda la crema haya salido del barril del dispensador. Nota: No inserte la punta del dispensador en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina).

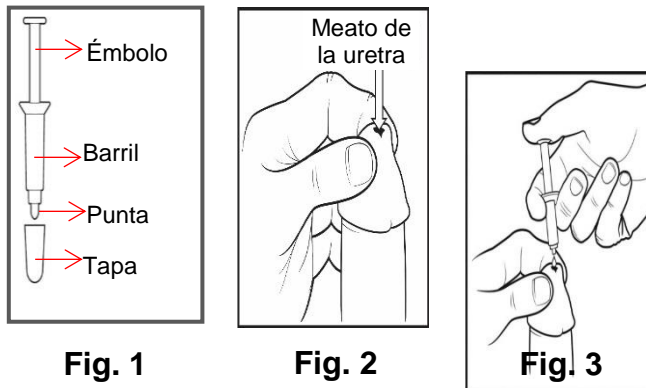
4. Sujetar el pene en posición vertical durante aproximadamente 30 segundos para permitir que la crema penetre. Probablemente exista cierta cantidad de crema que no entre en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). El exceso de crema variará de acuerdo con el paciente y no es inusual que hasta la mitad de la dosis permanezca en el borde de la apertura. No use una segunda dosis para compensar la crema que no ingresó en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Cualquier exceso de crema en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) puede ser frotada suavemente con la punta del dedo en el orificio y la piel circundante al sitio de aplicación.

5. Recuerde, cada dispensador de Vitaros está diseñado para una sola administración.

Volver a poner la tapa en el dispensador colocarlo en el sobre abierto, doblarlo y desecharlo de acuerdo a los requisitos locales.

6. Vitaros puede irritar los ojos. Lave sus manos después de aplicar Vitaros.

Las ilustraciones proporcionadas pueden ser sustituidas por ilustraciones regionales apropiadas para la técnica de administración:



Vía de Administración: Tópica en la punta del pene

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en las Normas Farmacológicas
- Inserto Versión Julio 2016
- Resumen de las Características del Producto Versión Julio 2016

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.

3.1.6.5 DROSPIRENONA

Expediente : 20120298
 Radicado : 2016177553
 Fecha : 12/12/2016
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 4 mg de drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Anticonceptivo Hormonal Oral con propiedades antiandrogénicas, antimineralocorticoides, útil en el tratamiento de síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea. También provee beneficios antimineralocorticoides como disminución de peso y control de las cifras tensionales, beneficioso para las mujeres que presentan retención de líquidos de origen hormonal y los síntomas resultantes.
- Tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.
- Tratamiento de los síntomas del TDPM (trastorno disfórico premenstrual) en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.
- Tratamiento de dismenorrea en mujeres que elijan usar contracepción oral

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la Drospirenona
- Insuficiencia renal y/o insuficiencia adrenal
- Insuficiencia hepática, Neoplasia hepática
- Cáncer de seno diagnosticado dentro de los últimos cinco años, historia de cáncer de seno sin manifestaciones clínicas dentro de los últimos cinco años
- Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos
- Antecedente o presencia de múltiples factores de riesgo para desarrollar eventos tromboembólicos
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

- Función tiroidea: En paciente con trastornos tiroideos se ha visto que la administración concomitante de Drospirenona puede causar disminución en la Globulina Fijadora de Tiroxina, lo que se traduce en menores niveles de Tiroxina en

sangre, por lo cual es necesario el seguimiento y ajuste de las dosis del manejo de la enfermedad de base en tal caso.

- Intolerancia a la glucosa: Las alteraciones en la glicemia se han visto principalmente ligadas al uso de Estrógenos, no obstante los progestágenos pueden llegar a aumentar la secreción de insulina y producir resistencia a la misma en diversos grados. Las pacientes con Diabetes Mellitus deberán ser estrictamente monitorizadas y, en caso de ser necesario, se deberán realizar ajustes a las dosis de los medicamentos prescritos para esta enfermedad.
- Depresión: Una excesiva actividad progestagénica de esta molécula se ha visto asociada a un aumento en la incidencia y prevalencia de depresión. Pacientes con historia de depresión deberán ser monitoreadas de cerca y el anticonceptivo deberá discontinuarse en caso de presentarse un evento durante el consumo del mismo.
- Neoplasia hepática: Abstenerse de formular anticonceptivos en general en pacientes que cursen con este padecimiento.
- Suspender su administración en caso de embarazo.
- Administrar con precaución en pacientes que cursen con hiperkalemia o consuman medicamentos que incrementen sus niveles

Reacciones adversas: Existen teorías que infieren que la Drospirenona puede causar hiperkalemia, por lo cual debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia adrenal, insuficiencia renal o disfunción hepática.

Los efectos secundarios principalmente reportados con el uso de Drospirenona son: cefalea, malestar en los senos y dismenorrea; todos con una intensidad de leve a moderada.

Ahora, el consumo de Anticonceptivos orales combinados (ACO) aumenta de 4-6 veces el riesgo de presentar eventos tromboembólicos versus el no consumo de estos, lo cual ya ha sido demostrado en varios estudios dentro de los cuales a su vez se señala que este aumento del riesgo trombogénico está directamente relacionado con la dosis de estrógenos y tiempo de exposición, más que con el componente tipo progestágeno. Así como también, es importante tener en cuenta los factores de riesgo que predisponen a estos eventos, entre ellos la obesidad, edad, tabaquismo y antecedente familiar de trombosis.

Interacciones: Agonistas del Receptor de Progesterona: Alilestrenol, Danazol, Desogestrel, Dihigesterona, Diacetato de etiniodiol, Etonogestrel, Propionato de Fluticasona, Acetato de Megestrol, Caproato de Hidroxiprogesterona, Acetato de Medroxiprogesterona, Norelgestromina, Noretisterona, Norgestimato, Progesterona, Espironolactona, Tanaproget, Levonorgestrel, Norgestrel

Antagonistas del Receptor de Progesterona: Mifepristona

Moduladores del Receptor de Progesterona: Ulipristal

Agonistas del Receptor Mineralocorticoide: Pivalato de Desoxicorticosterona, Fludrocortisona

Antagonistas del Receptor Mineralocorticoide: Eplerenone, Felopino, Propionato de Fluticasona, Nimodepino, Progesterona, Espironolactona

Antagonista del Receptor de Andrógenos: Bicalutamida, Acetato de ciproterona, Flutamida, Nilutamida, Espironolactona, Ketoconazol.

Agonistas del Receptor de Andrógenos: Boldenona, Danazol, Delta-1-dihidrotestosterona, Drostanolona, Fludrocortisona, Levonorgestrel, Metiltestosterona, Decanoato de Nadrolona, Fenopropiato de Nadrolona, Norgestrel, Oxandrolona, Oximetolona, Testosterona, Propionato de Testosterona.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Grupo Etario: Mujeres en edad fértil.

Administración y Posología: La pauta de administración de la Drospirenona consiste en la toma de 1 tableta diaria con el principio activo durante 24 días, seguida de 4 días de una tableta diaria compuesta por placebo. De preferencia deberá tomarse a la misma hora. Una vez se finalice el ciclo, se deberá continuar de la misma manera hasta que se desee la suspensión del tratamiento. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar ni disolver en líquido.

En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto la hora en la que se debió haber consumido

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016177553

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos adicionales que permitan demostrar la eficacia y seguridad del producto en las indicaciones propuestas,

teniendo en cuenta que la información presentada corresponde a un estudio sin comparador, con una alta tasa de retiro prematuro de pacientes (27,8%), el cual no fue sustentado, lo que no permite establecer un balance riesgo beneficio adecuado de este producto.

3.1.6.6 HEXALER BRONQUIAL DÚO

Expediente : 2012020288
 Radicado : 2016177408
 Fecha : 12/12/2016
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada cápsula con polvo para inhalar contiene 400mcg de Mometasona Furoato + 10mcg de Formoterol Fumarato Dihidrato

Forma farmacéutica: cápsula con polvo para inhalar

Indicaciones: Tratamiento del asma.

Hexaler Bronquial Duo está indicado para el tratamiento del asma en pacientes mayores de 12 años.

Hexaler Bronquial Duo sólo debería ser utilizado en pacientes no adecuadamente controlados con medicación para control de asma de largo plazo como corticoides inhalatorios, o en aquellos en los que la severidad de la enfermedad requiere claramente iniciar el tratamiento combinado con un corticoide inhalatorio más un agonista beta adrenérgico de acción prolongada (LABA).

Una vez obtenido y mantenido el control del asma, se deberá evaluar al paciente a intervalos regulares y de ser posible, pasar al paciente a una medicación para control de largo plazo como un corticoide inhalatorio.

Hexaler Bronquial Duo no está indicado para el alivio de las crisis agudas de broncoespasmo.

Contraindicaciones: Tratamiento primario del estado asmático u otros episodios agudos de asma, en los cuales se requieren medidas intensivas.

Antecedentes de hipersensibilidad al furoato de mometasona, fumarato de formoterol o alguno de los componentes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

El uso de agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA), como el formoterol, pueden aumentar el riesgo de muerte relacionada con asma.

Los datos disponibles en la actualidad son insuficientes para determinar si el uso concurrente de corticoides inhalatorios para controlar el asma atenúa dicho riesgo. Los datos disponibles de estudios clínicos controlados sugieren que los LABA aumentan el riesgo de hospitalización relacionada con asma en pacientes pediátricos y adolescentes. En consecuencia, solamente debería prescribirse Hexaler Bronquial DUO a los pacientes en los que el asma no se ha podido controlar suficientemente con un medicamento de uso prolongado para controlar el asma, como un corticoide inhalatorio, o a aquéllos en los que la gravedad de la enfermedad claramente justifica el inicio de un tratamiento con un corticoide inhalatorio y un LABA.

Una vez obtenido y mantenido el control del asma, se deberá evaluar al paciente a intervalos regulares y de ser posible, pasar al paciente a una medicación para control de largo plazo como un corticoide inhalatorio.

No deberá utilizarse el medicamento para pacientes con asma suficientemente controlada con una dosis baja o intermedia de corticoides inhalatorios.

Empeoramiento de la enfermedad y episodios agudos:

Hexaler Bronquial DUO no debe iniciarse en pacientes con empeoramiento rápido o agudo, o episodios potencialmente fatales de asma.

El incremento en el uso de agonistas beta2-adrenérgicos inhalatorios de corta acción es un marcador de empeoramiento del asma. Ante esta situación, el paciente requiere reevaluación inmediata de la pauta terapéutica, dando consideración especial a la posible necesidad de reemplazar la concentración actual de Hexaler Bronquial DUO por una concentración mayor, agregando un corticoide inhalatorio adicional o iniciando corticoides sistémicos. Los pacientes no deben usar más de una cápsula dos veces por día (por la mañana y por la noche) de Hexaler Bronquial DUO.

Hexaler Bronquial DUO no está indicado para el alivio de síntomas agudos, por ejemplo, como terapia de rescate en el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. En esos casos, se debe usar un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, para aliviar síntomas agudos como disnea. Al prescribir Hexaler Bronquial DUO, el médico también debe proporcionarle al paciente un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, (por ejemplo, salbutamol), para el tratamiento de los síntomas agudos, a pesar del uso regular dos veces al día (por la mañana y por la noche) de Hexaler Bronquial DUO.

Al iniciar tratamiento con Hexaler Bronquial DUO, debe avisarse a los pacientes que han estado usando un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, por vía oral o

por inhalación, regularmente (por ejemplo, 4 veces al día) que suspendan el uso regular de estos medicamentos.

Uso excesivo de Hexaler Bronquial DUO y uso con otros agonistas beta2- adrenérgicos de acción prolongada (LABA):

Como ocurre con otros medicamentos inhalatorios que contienen agonistas beta2- adrenérgicos de acción prolongada, Hexaler Bronquial DUO no debe usarse con mayor frecuencia o a una dosis mayor que la recomendada, ni junto con otros medicamentos que contengan también agonistas beta2- adrenérgicos de acción prolongada, ya que puede producirse una sobredosis. Se han reportado casos fatales y efectos cardiovasculares clínicamente significativos con el uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos inhalatorios.

Los pacientes que usan Hexaler Bronquial DUO no deben usar otro LABA (ej.: salmeterol, formoterol, etc.) por ninguna razón, incluida la prevención de broncoespasmo inducido por ejercicio o el tratamiento del asma.

Efectos locales:

La asociación mometasona-formoterol puede favorecer la aparición de candidiasis orofaríngea. Dicha candidiasis debe tratarse con terapia antimicótica adecuada (local o sistémica) mientras se mantiene el tratamiento con Hexaler Bronquial DUO, aunque en ciertos casos puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Hexaler Bronquial DUO. Se deberá advertir a los pacientes que enjuaguen su boca después de la inhalación de Hexaler Bronquial DUO.

Inmunosupresión:

Las personas que están en tratamiento con inmunosupresores son más sensibles a las infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más grave o incluso fatal en niños o adultos sensibles que usan corticoides. En tales niños o adultos, que no han tenido estas enfermedades o que no están bien inmunizados, se debe tener particular cuidado de evitar la exposición. Si se exponen a la varicela o al sarampión, puede estar indicada profilaxis con inmunoglobulinas específicas. Si se desarrolla varicela, puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales.

Hexaler Bronquial DUO debe usarse con precaución, si es que se usa, en pacientes con tuberculosis activa o quiescente, infecciones micóticas, bacterianas, virales o parasitarias sistémicas sin tratamiento, o herpes simplex ocular.

Transferencia de pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos:

Tras la suspensión de los corticoides sistémicos, son necesarios varios meses para recuperar la función del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Se deberá observar con cuidado al pasar de corticoides sistémicos a Hexaler Bronquial DUO debido al riesgo de

insuficiencia adrenal fatal en pacientes asmáticos tras pasar de corticoides sistémicos a corticoides inhalatorios.

Los pacientes que se han mantenido previamente con 20 mg de prednisona o más por día (o equivalentes) pueden ser los más sensibles, en particular si se suspenden casi completamente los corticoides sistémicos. Durante el período de supresión de la función hipotálamo-hipófiso-adrenal, los pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia adrenal al ser expuestos a traumatismo, cirugía o infección, u otros estados asociados con pérdida marcada de electrolitos. Si bien Hexaler Bronquial DUO puede mejorar el control de los síntomas de asma durante estos episodios, en las dosis recomendadas suministra concentraciones plasmáticas de corticoide menores que las cantidades fisiológicas normales y NO proporciona la actividad mineralcorticoide, necesaria para manejar estas emergencias.

Durante períodos de estrés o ataque grave de asma, debe advertirse a los pacientes que han suspendido los corticoides sistémicos, que puede ser necesario reanudar los corticoides orales y que se pongan en contacto de inmediato con su médico para recibir más instrucciones.

Después de pasar a Hexaler Bronquial DUO el corticoide sistémico debe retirarse lenta y gradualmente. Deben vigilarse atentamente la función pulmonar (VEF1 o FEP), el uso de agonistas beta2-adrenérgicos y los síntomas de asma durante la suspensión de corticoides sistémicos.

También se observarán los signos y síntomas de insuficiencia adrenal como fatiga, lasitud, debilidad, náuseas, vómitos e hipotensión.

El paso de corticoides sistémicos a Hexaler Bronquial DUO puede desenmascarar enfermedades alérgicas suprimidas previamente por el tratamiento con el corticoide sistémico (ej.: rinitis, conjuntivitis, eczema, artritis y enfermedades eosinofílicas).

Durante el retiro de corticoides orales, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de supresión como dolor articular o muscular, lasitud y depresión, a pesar del mantenimiento o incluso de la mejoría de la función respiratoria.

Hipercorticismo y supresión adrenal:

La mometasona, en general, ofrece un control de los síntomas de asma con menor supresión de la función hipotálamo-hipófiso-adrenal que las dosis orales terapéuticamente equivalentes de prednisona. Dado que mometasona puede absorberse y ser sistémicamente activo en dosis más altas, Hexaler Bronquial DUO solamente tendrá efecto beneficioso con menor disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal cuando no se excedan las dosis recomendadas y los pacientes sean titulados individualmente hasta la dosis efectiva mínima.

Los pacientes tratados con Hexaler Bronquial DUO deben observarse atentamente ante signos de efectos de absorción sistémica de corticoides.

Se debe prestar especial atención al observar a pacientes posquirúrgicos o durante períodos de estrés ante signos de respuesta adrenal insuficiente. Es posible que puedan aparecer efectos sistémicos de corticoides como hipercorticismismo y supresión adrenal (incluida crisis adrenal) en una pequeña cantidad de pacientes, particularmente cuando se administra furoato de mometasona en dosis más altas que las recomendadas durante períodos prolongados. Si aparecen estos efectos, debe reducirse lentamente la dosis de Hexaler Bronquial DUO, de acuerdo con los procedimientos aceptados para reducir los corticoides sistémicos y para manejar los síntomas de asma.

Interacciones con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4:

Se debe considerar con precaución la administración concomitante de Hexaler Bronquial DUO con ketoconazol y otros potentes inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina) porque pueden aparecer efectos adversos relacionados con el aumento de la exposición sistémica a furoato de mometasona.

Broncoespasmo paradoja/ y síntomas de vías aéreas superiores:

Hexaler Bronquial DUO puede producir broncoespasmo inducido por inhalación con un aumento inmediato de las sibilancias que puede ser fatal. De producirse broncoespasmo, debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalatorio de acción corta. Se debe suspender Hexaler Bronquial DUO de inmediato y comenzar un tratamiento alternativo.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata:

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración (ej.: urticaria, rubor, dermatitis alérgica y broncoespasmo).

Efectos cardiovasculares y sobre el sistema nervioso central:

La estimulación beta-adrenérgica excesiva se ha asociado con crisis epilépticas, angina, hipertensión o hipotensión, taquicardia (de hasta 200 latidos/min), arritmias, nerviosismo, cefalea, temblores, palpitaciones, náuseas, mareos, fatiga, malestar general e insomnio. En consecuencia, Hexaler Bronquial DUO debe usarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipertensión.

El fumarato de formoterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes. Si bien estos efectos son poco comunes después de la administración de Hexaler Bronquial DUO en las dosis recomendadas, si aparecen, puede ser necesario suspender el medicamento. Además, se ha reportado que los agonistas beta-adrenérgicos producen cambios en el ECG como aplanamiento de la onda

T, prolongación del intervalo QTc y depresión del segmento ST. Se desconoce la significación clínica de estos datos.

Se han reportado casos fatales en asociación con el uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos inhalatorios.

Reducción de la densidad mineral ósea:

Se han observado disminuciones de la densidad mineral ósea (incluida columna lumbar) con la administración prolongada de corticoides inhalatorios. Se desconoce la significación clínica de pequeños cambios en la densidad mineral ósea relacionados con resultados a largo plazo, como fractura. Los pacientes con factores de riesgo importantes de disminución del contenido mineral óseo, como inmovilización prolongada, antecedentes familiares de osteoporosis o uso crónico de fármacos que pueden reducir la masa ósea (ej.: anticonvulsivantes y corticoides) deben vigilarse.

Efecto sobre el crecimiento:

Los corticoides pueden causar disminución en la velocidad de crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Se recomienda vigilar periódicamente el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben Hexaler Bronquial DUO. Para minimizar los efectos sistémicos de los corticoides inhalatorios, incluido HEXALER BRONQUIAL DUO, debe titularse la dosis hasta la dosis mínima eficaz.

Glaucoma y cataratas:

Ha habido reportes de glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas después del uso prolongado de corticoides inhalatorios, por lo que se aconseja estar atentos en pacientes con cambios en la visión o con antecedentes de aumento de la presión intraocular, glaucoma o cataratas.

Enfermedades coexistentes:

Como otros medicamentos que contienen aminas simpaticomiméticas, Hexaler Bronquial DUO debe usarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis. Han sido reportados casos en los que tras la administración de salbutamol por vía endovenosa, se agravaron la cetoacidosis y la diabetes mellitus preexistentes.

Hipokalemia e hiperglucemia:

Los agonistas beta-2 adrenérgicos pueden producir hipokalemia significativa en algunos pacientes, con el consiguiente riesgo potencial de producir efectos cardiovasculares adversos. Por lo general, la hipokalemia es transitoria y no requiere tratamiento, aunque en ocasiones pueden observarse variaciones clínicamente significativas en la glucemia o el potasio sérico durante el tratamiento con Hexaler Bronquial DUO.

Embarazo:

No hay estudios suficientes y bien controlados de la combinación de furoato de mometasona con fumarato de formoterol en mujeres embarazadas. Estudios realizados

en animales revelaron signos de teratogenicidad así como otros efectos tóxicos sobre el desarrollo. Debido a que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, Hexaler Bronquial DUO sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si tanto el furoato de formoterol como el furoato de mometasona se excretan en la leche materna (otros corticoides sí son excretados}. Dado que no hay datos de estudios bien controlados en madres que están amamantando, la decisión de suspender la lactancia o suspender Hexaler Bronquial DUO, debe hacerse según los datos de los componentes por separado, teniendo en cuenta la importancia de para la madre.

Uso pediátrico:

No se han establecido la seguridad y eficacia de Hexaler Bronquial DUO en niños menores de 12 años de edad.

Uso geriátrico:

Como ocurre con otros productos que contienen agonistas beta2-adrenérgicos, debe observarse especial precaución cuando se usa Hexaler Bronquial DUO en pacientes geriátricos que tienen una enfermedad cardiovascular concomitante que podría verse afectada de manera adversa por los agonistas beta2-adrenérgicos. Sobre la base de los datos disponibles no se justifica ajustar la dosis en pacientes geriátricos

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas pueden producirse con el uso de corticoides sistémicos y locales:

Infección por *Candida albicans*, inmunosupresión, hipercorticismismo y supresión adrenal, efectos sobre el crecimiento en pacientes pediátricos, glaucoma y cataratas.

Las reacciones adversas observadas con una incidencia $\geq 3\%$ y más comúnmente que con placebo, en estudios clínicos realizados con la combinación de furoato de mometasona más fumarato de formoterol, fueron: nasofaringitis, sinusitis, disfonía y cefalea.

Se ha reportado candidiasis oral en estudios clínicos con una incidencia menor al 1% en los pacientes tratados con la combinación de furoato de mometasona más fumarato de formoterol. No se observaron cambios clínicamente significativos en los análisis bioquímicos de sangre, hematología o ECG

Interacciones: No se han realizado estudios sobre interacciones con la asociación de fumarato de formoterol con furoato de mometasona. Cabe esperar que las interacciones de la combinación reflejen las de los componentes por separado.

Inhibidores del citocromo P450 3A4:

La vía principal del metabolismo de los corticoides, incluido el furoato de mometasona, es a través de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450 (CYP). Ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4, aumenta la concentración plasmática media de furoato de mometasona inhalado por vía oral. La administración concomitante de inhibidores de la CYP3A4 puede inhibir el metabolismo del furoato de mometasona y aumentar su concentración plasmática. Se debe actuar con precaución al considerar la administración concomitante de Hexaler Bronquial DUO con ketoconazol y otros inhibidores de la CYP3A4 (ej.: ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina).

Agentes adrenérgicos:

Si se deben administrar medicamentos adrenérgicos adicionales por cualquier vía, deben usarse con precaución porque pueden potenciarse los efectos simpáticos del formoterol.

Derivados de la xantina:

El tratamiento concomitante con derivados de la xantina puede potenciar los efectos hipopotasémicos del formoterol.

Diuréticos:

Los diuréticos pueden potenciar los posibles efectos hipopotasémicos de los agonistas adrenérgicos. Las variaciones en el ECG o la hipokalemia producidas por diuréticos no ahorradores de potasio (como los diuréticos del asa o tiazídicos) pueden empeorar de manera aguda por la acción de los beta-agonistas. Se recomienda actuar con precaución al administrar Hexaler Bronquial DUO en forma concomitante con diuréticos no ahorradores de potasio.

Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC) v fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc:

Hexaler Bronquial DUO debe administrarse con precaución a los pacientes que están en tratamiento con IMAO, ATC o fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc, o dentro de un período de 2 semanas desde la suspensión de estos agentes, ya que estos agentes pueden potenciar la acción del formoterol sobre el sistema cardiovascular. Los medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (beta-bloqueantes):

Los beta-bloqueantes y el formoterol pueden inhibir mutuamente sus efectos cuando se administran en forma concurrente. Los beta-bloqueantes bloquean los efectos terapéuticos de los agonistas beta 2 -adrenérgicos y pueden producir broncoespasmo grave en pacientes con asma.

En consecuencia, debe evitarse normalmente el uso de betabloqueantes en pacientes con asma. Sin embargo, en ciertas circunstancias, como profilaxis después del infarto de miocardio, tal vez no haya alternativas aceptables al uso de beta-bloqueantes en pacientes con asma. En este caso, deberían considerarse los beta-bloqueantes cardioselectivos y administrarse con precaución.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de una cápsula dos veces por día, todos los días (por la mañana y por la noche).

Las dosis iniciales recomendadas se basan en el tratamiento anterior para el asma, según se observa en la siguiente tabla

Tratamiento anterior	Dosis recomendada	Dosis diaria máx. recomendada
Dosis intermedia de corticoides inhalatorios	1 cápsula de 200 mcg/10mcg, 2 veces por día.	400mcg/20mcg
Dosis alta de corticoides inhalatorios	1 cápsula de 400 mcg/10mcg, 2 veces al día.	800mcg/20mcg

No debe administrarse más de una cápsula dos veces por día de la concentración recetada, pues aumenta la posibilidad de sufrir efectos adversos con dosis más altas de formoterol. De aparecer síntomas entre dosis, debe administrarse un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción rápida para un alivio inmediato.

Si una pauta posológica previamente efectiva no proporcionara un adecuado control del asma, la pauta terapéutica deberá evaluarse nuevamente y deberán considerarse opciones terapéuticas adicionales (ej.: reemplazo de la concentración actual por una concentración mayor, agregando un corticoide inhalatorio adicional o iniciando corticoides orales).

El beneficio máximo puede alcanzarse una semana o más después de iniciado el tratamiento, aunque el tiempo hasta el inicio del alivio puede ser variable. Para pacientes \geq 12 años de edad que no responden suficientemente después de 2 semanas de tratamiento, una concentración mayor puede proporcionar un mejor control del asma

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe justificar la necesidad de la concentración propuesta teniendo en cuenta que los estudios presentados no evidencian ventajas en comparación con la asociación de 200 mg y 10 mg y los ensayos clínicos y las guías de tratamiento se recomienda la concentración de 200 mg y 10 mg.

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.9.1 JADENU®90 mg TABLETAS RECUBIERTAS JADENU®180 mg TABLETAS RECUBIERTAS JADENU® 360 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20096377 / 20084962 / 20096376
Radicado : 2016185808 / 2016185805 / 2016185807
Fecha : 22/12/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta 90mg Deferasirox
Cada tableta recubierta 180mg Deferasirox
Cada tableta recubierta 360mg Deferasirox

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los dos años de edad).
- Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes de por lo menos 10 años de edad que padecen síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al deferasirox o a cualquiera de los excipientes.
- Depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica más del doble (>2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad.
- Pacientes con riesgo elevado de síndrome mielodisplásico y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no se beneficiarán de un tratamiento quelante debido al rápido avance de su enfermedad.

Precauciones y advertencias:

- Cautela en los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.
- Precaución en los pacientes con depuración de creatinina entre 40 y menos de 60 ml/min, especialmente si existen factores de riesgo adicionales que puedan menoscabar la función renal. Supervisión mensual de la depuración de creatinina, la creatinina sérica y la proteinuria: puede ser necesario reducir la dosis en algunos casos de aumento no progresivo de la creatinina sérica. Se interrumpirá la administración de jadenu si la creatinina sérica muestra un aumento progresivo por encima del límite superior de los valores normales correspondientes a la edad. Se recomienda la vigilancia más asidua de la creatinina en los pacientes con mayor riesgo de complicaciones renales. Notificaciones esporádicas de insuficiencia renal aguda, que en ocasiones requirió diálisis. Notificaciones de tubulopatía renal, principalmente en niños con betatalasemia y cifras de ferritina sérica <1500 ?g/l.
- No se recomienda en los pacientes con disfunción hepática grave (clase c de child-pugh). Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente una vez por mes. Se interrumpirá la administración de jadenu si se produce un aumento persistente y progresivo de las concentraciones de transaminasas séricas no atribuible a otras causas. Se han descrito casos de insuficiencia hepática durante el uso comercial del producto.
- Puede haber irritación gastrointestinal. Se han registrado casos de úlceras y hemorragias gastrointestinales en los pacientes, entre ellos, niños y adolescentes. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Ha habido notificaciones de úlceras complicadas con perforación gastrointestinal (algunas con desenlace mortal). Ha habido informes esporádicos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes ancianos que padecían neoplasias hemáticas avanzadas de carácter maligno o tenían cifras reducidas de plaquetas. Precaución en los pacientes con cifras de plaquetas <50 x 10⁹/l.
- Durante la comercialización del producto se han registrado casos de síndrome de stevens-johnson. Ante un presunto caso de dicho síndrome, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con jadenu.
- Erupciones cutáneas: se debe interrumpir la administración de jadenu en caso de que ocurran erupciones cutáneas graves.

- Se debe suspender definitivamente la administración en caso de que ocurran reacciones de hipersensibilidad.
- Pruebas oftalmológicas y audiológicas anuales.
- No debe usarse durante el embarazo, a menos que sea absolutamente necesario.
- No se recomienda durante la lactancia.
- No debe administrarse junto con otros tratamientos quelantes de hierro.
- El producto contiene lactosa.

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

- Modificación de posología.
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto para el usuario Ref.: NA de fecha de Distribución 17 de Octubre de 2016.
- Declaración sucinta (BSS) No. Ref.: NA de fecha de Distribución 17 de Octubre de 2016.

Nueva dosificación:

Posología Y Administración

Sobrecarga transfusional de hierro

Posología

Se recomienda iniciar el tratamiento con Jadenu después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (unos 100 ml/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej., ferritina sérica > 1000 µg/l). Las dosis (en miligramos por kilogramo de peso corporal) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero.

Los objetivos de la terapia quelante de hierro son la eliminación de la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si procede, la reducción de la carga de hierro existente. La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y los riesgos clínicos previsibles del tratamiento quelante.

Los comprimidos recubiertos de Jadenu constituyen una formulación que contiene una dosis adaptada de deferasirox y ofrece una mayor biodisponibilidad que la de los comprimidos dispersables de Exjade. Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con Exjade y pasa a tomar Jadenu, la dosis de Jadenu deberá ser un 30% menor a la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero, como se muestra en la Tabla 3.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu es de 14 mg/kg de peso corporal.

Si el paciente recibe más de 14 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (> 4 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro, considérese la posibilidad de administrar una dosis inicial diaria de 21 mg/kg.

Si el paciente recibe menos de 7 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (< 2 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro en el organismo, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 7 mg/kg. Si el paciente ya está tratado adecuadamente con deferoxamina, se puede administrar una dosis inicial de Jadenu igual a un tercio de la dosis de deferoxamina como se muestra en las Tablas 1 y 3 (p. ej., un paciente que recibe 40 mg/kg al día de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 14 mg/kg al día de Jadenu).

Ajuste de la dosis

Se recomienda controlar a intervalos mensuales la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar cada 3 a 6 meses la dosis de Jadenu, según la tendencia de las cifras de ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg por vez y deberán adaptarse a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control suficiente con dosis de 21 mg/kg (p. ej., si las concentraciones séricas de ferritina siguen por encima de los 2500 µg/l y no dan muestras de disminuir con el tiempo), puede plantearse la administración de hasta 28 mg/kg. Se desaconsejan las dosis superiores a los 28 mg/kg, pues apenas se tiene experiencia con dosis superiores a ese valor.

Si las concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre los 500 µg/l y los 1000 µg/l), se planteará la reducción gradual de la dosis a razón de 3,5 mg/kg o 7 mg/kg por vez a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Si la concentración de ferritina sérica se mantiene persistentemente por debajo de los 500 µg/l, se planteará la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis demasiado altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones séricas de ferritina levemente altas.

En la Tabla 1 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 1 Sobrecarga transfusional de hierro: dosis recomendadas

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Transfusiones	Ferritina sérica
Dosis inicial	20 mg/kg al día	14 mg/kg al día	Tras 20 unidades (sobre 100 ml/kg) de CE*	> 1000 µg/l
Dosis iniciales alternativas	30 mg/kg al día	21 mg/kg al día	> 14 ml/kg/mes de CE* (aprox. > 4 unidades/mes para un adulto)	
	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	< 7 ml/kg/mes de CE* (aprox. < 2 unidades/mes para un adulto)	
Para pacientes tratados adecuadamente con deferoxamina**	La mitad de la dosis de deferoxamina	Un tercio de la dosis de deferoxamina		
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar			> 2500 µg/l
	5 a 10 mg/kg al día Hasta 40 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día Hasta 28 mg/kg al día		
	Reducir			
	5 a 10 mg/kg al día Cuando se alcanza el objetivo	3,5 a 7 mg/kg al día		500 a 1000 µg/l
Dosis máxima	40 mg/kg al día	28 mg/kg al día		
Considerar la suspensión del tratamiento				< 500 µg/l

*Concentrado de eritrocitos

**En la Tabla 3 se explica más detalladamente la conversión de dosis

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones (TNDT)

Posología

Solamente debe instituirse el tratamiento quelante cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH] \geq 5 mg de hierro por gramo [Fe/g] de peso seco [p.s.] o ferritina sérica que no baja de 800 µg/l). Si no se determina la CHH, se recomienda precaución durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de quelación excesiva.

Los comprimidos recubiertos de Jadenu constituyen una formulación que contiene una dosis adaptada de deferasirox y ofrece una mayor biodisponibilidad que la de los

comprimidos dispersables de Exjade. Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con Exjade y pasa a tomar Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% menor a la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu es de 7 mg/kg de peso corporal.

Ajuste de la dosis

Se recomienda vigilar la ferritina sérica una vez por mes. Cada 3 a 6 meses durante el tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg cada vez si la CHH es ≥ 7 mg Fe/g p.s., o la ferritina sérica no baja de 2000 $\mu\text{g/l}$ y no tiende a disminuir, siempre que el paciente tolere bien el medicamento. Se desaconsejan las dosis superiores a los 14 mg/kg, pues no se tiene experiencia con dichas dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Si no se ha determinado la CHH del paciente y la ferritina sérica es ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, la dosis no debe sobrepasar los 7 mg/kg.

Si se ha aumentado la dosis a > 7 mg/kg, se recomienda reducirla a 7 mg/kg o menos cuando la CHH se reduzca a < 7 mg Fe/g p.s. o la ferritina sérica baje a ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración satisfactoria de hierro en el organismo (CHH < 3 mg Fe/g p.s. o ferritina sérica < 300 $\mu\text{g/l}$), y reanudarse cuando la vigilancia clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro.

En la Tabla 2 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 2 Síndromes TNDT: dosis recomendadas

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Concentración hepática de hierro (CHH)*	Ferritina sérica
Dosis inicial	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	≥ 5 mg Fe/g p.s.	o > 800 $\mu\text{g/l}$
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar		≥ 7 mg Fe/g p.s.	o > 2000 $\mu\text{g/l}$
	5 a 10 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día	< 7 mg Fe/g p.s.	o ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$
Reducir				
	5 a 10 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día		
Dosis máxima	20 mg/kg al día	14 mg/kg al día		

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Concentración hepática de hierro (CHH)*	Ferritina sérica
	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	Sin determinar	y ≤ 2000 µg/l
Suspensión del tratamiento			< 3 mg Fe/g p.s.	o < 300 µg/l
Reanudación			si existen signos clínicos de una sobrecarga crónica de hierro	

*La CHH es el método preferido para la determinación de la sobrecarga de hierro

Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

En la Tabla 3 a continuación se muestra información sobre la conversión de dosis entre comprimidos dispersables, comprimidos recubiertos y deferoxamina.

Tabla 3 Conversión de dosis

Dosis de deferoxamina**	Dosis diaria de Exjade, comprimidos dispersables	Dosis diaria de Jadenu, comprimidos recubiertos
10 mg/kg	5 mg/kg	3,5 mg/kg
20 mg/kg	10 mg/kg	7 mg/kg
30 mg/kg	15 mg/kg	10,5 mg/kg
40 mg/kg	20 mg/kg	14 mg/kg
50 mg/kg	25 mg/kg	17,5 mg/kg
60 mg/kg	30 mg/kg	21 mg/kg
No procede*	35 mg/kg	24,5 mg/kg
No procede*	40 mg/kg	28 mg/kg

*No recomendada en la información para la prescripción de la deferoxamina

**Para pacientes ya tratados adecuadamente con deferoxamina

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal

El tratamiento con Jadenu se administrará con cautela a los pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad. Deben extremarse las precauciones cuando la depuración de creatinina esté entre 40 ml/min y < 60 ml/min, sobre todo si existen otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son las mismas que las descritas anteriormente. Se controlará todos

los meses la concentración de creatinina sérica de todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 7 mg/kg.

Pacientes con disfunción hepática

Se ha estudiado el deferasirox en un ensayo clínico con pacientes con disfunción hepática. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50% aproximadamente. Jadenu no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Se debe vigilar la función hepática de todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual.

Pacientes pediátricos

Las recomendaciones posológicas para los adultos también son válidas para los pacientes pediátricos. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta la evolución del peso de los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

Las recomendaciones posológicas para los pacientes geriátricos son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los ancianos presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria la observación atenta ante posibles reacciones adversas que requieran un ajuste de la dosis.

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos deben ingerirse enteros con un poco de agua. También se pueden triturar y administrar espolvoreando la dosis completa sobre un alimento blando, por ejemplo un yogur o compota de manzana (puré de manzana) si el paciente no es capaz de ingerirlos enteros. La dosis debe ingerirse de inmediato y por completo; no debe conservarse para tomarla más tarde.

Jadenu debe tomarse una vez al día, de preferencia a la misma hora todos los días, y puede tomarse con el estómago vacío o con una comida ligera.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Depuración de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica más del doble (> 2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad.

Pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no cabe esperar que se beneficien de la terapia quelante debido a la rápida progresión de la enfermedad que los aqueja.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante.

Se ha de tener cautela en el tratamiento de los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

Disfunción renal

En los pacientes tratados con deferasirox se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Esto se ha observado tanto en pacientes adultos como pediátricos con sobrecarga de hierro durante el primer año de tratamiento. Un estudio que evaluó la función renal de pacientes participantes en los estudios de registro con un seguimiento de hasta 13 años confirmó las características no progresivas de estas observaciones sobre la creatinina sérica.

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda durante el uso comercial del deferasirox. Aunque no se ha podido establecer una relación causal con Jadenu, ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis o con desenlace mortal.

Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante el mismo.

Los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones. Por tanto, la creatinina sérica o la depuración de creatinina se deben supervisar semanalmente durante el primer mes tras el inicio o la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación) y posteriormente con periodicidad mensual. Se aconseja especial precaución ante una depuración de creatinina entre 40 ml/min y < 60 ml/min, sobre todo si hay otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas.

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina < 1500 µg/l.

Se deben practicar análisis mensuales de proteinuria.

Se ha de procurar que los pacientes que sufran diarrea o vómitos estén bien hidratados. En el caso de los pacientes adultos, la dosis diaria de Jadenu se puede reducir en 7 mg/kg si en dos controles sucesivos se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica superior en más de un 33% respecto al promedio de los valores previos

al tratamiento que no pueda atribuirse a otras causas. En el caso de los pacientes pediátricos, se puede reducir la dosis en 7 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad en dos controles sucesivos.

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica que lleve a superar el límite superior de la normalidad, se interrumpirá el tratamiento con Jadenu. El tratamiento con Jadenu puede reanudarse según las circunstancias clínicas de cada paciente.

Las recomendaciones para la monitorización de la función renal se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4 Recomendaciones para la monitorización de la función renal

	Creatinina sérica		Depuración de creatinina
Antes de iniciar el tratamiento	Dos veces (2x)		y/o Dos veces (2x)
Contraindicado	> 2 veces el LSN* para la edad		o < 40 ml/min
Monitorización	Mensual		y/o
	En los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal, que pueden ser más propensos a padecer complicaciones durante el primer mes tras el inicio o con la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación), la monitorización debe ser:		Mensual
	Semanal		y/o
Reducción de la dosis diaria en 10 mg/kg/día (comprimidos dispersables de Exjade), y en 7 mg/kg/día (comprimidos recubiertos de Jadenu), respectivamente, si se observan los siguientes parámetros renales en dos visitas consecutivas y no se pueden atribuir a otras causas:			
Pacientes adultos	> 33% por encima del promedio de valores previos al tratamiento (incremento no progresivo)		
Pacientes pediátricos	> LSN* para la edad		
Tras la reducción de la dosis, interrumpir el tratamiento si se presenta:			
Pacientes adultos y pediátricos	Incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad		
*LSN: límite superior del intervalo normal de valores			

Disfunción hepática

No se recomienda el tratamiento con Jadenu de los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Solamente se ha instaurado el tratamiento con deferasirox en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El

deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450.

En los ensayos clínicos se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis. Ha habido comunicaciones de insuficiencia hepática en pacientes tratados con deferasirox desde la comercialización de este medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática corresponden a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal. Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con Jadenu. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, puede plantearse reanudar con cautela el tratamiento con Jadenu a una dosis inferior y aumentar después la dosis gradualmente.

Trastornos sanguíneos

Desde la comercialización del medicamento se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hemáticos preexistentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular. Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con deferasirox. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, deben realizarse hemogramas periódicos. Se planteará la suspensión del tratamiento con Jadenu si el paciente presenta citopenias de filiación incierta; en cuanto se determine la causa de la citopenia, se puede considerar la posibilidad de reanudarlo.

Trastornos digestivos

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Jadenu. Se han descrito casos de úlceras y hemorragias gastroduodenales en pacientes que recibían deferasirox, entre ellos niños y adolescentes. Ha habido informes esporádicos de hemorragias digestivas mortales, especialmente en pacientes ancianos con neoplasias hemáticas avanzadas o trombocitopenia. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de ulceración y hemorragia digestiva durante el tratamiento con Jadenu, ya que debe emprenderse rápidamente un estudio y un tratamiento específico cuando se sospeche un evento adverso digestivo de carácter grave. Se han descrito úlceras complicadas con perforación del tubo digestivo (algunas con desenlace mortal).

Se recomienda precaución si además de Jadenu el paciente toma medicamentos ulcerógenos —como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales— o anticoagulantes o si sus cifras de plaquetas son inferiores a $50 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos esporádicos de reacciones graves de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con deferasirox, casi siempre durante el primer mes de tratamiento. Ante una reacción de carácter severo, se interrumpirá la administración de Jadenu y se acometerán las intervenciones médicas apropiadas. Debido al riesgo de choque anafiláctico, no se debe reinstaurar el tratamiento con Jadenu en pacientes que hayan presentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad al deferasirox.

Trastornos cutáneos

Durante la comercialización del producto se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica. No se puede descartar el riesgo de que ocurran otras reacciones cutáneas, como, por ejemplo, una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Si se sospecha la presencia de reacciones cutáneas severas, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Jadenu.

Durante el tratamiento con Jadenu se han descrito casos inusuales de eritema multiforme. También es posible que aparezcan exantemas. Si los exantemas son de intensidad leve o moderada, se podrá continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis de Jadenu, ya que suelen desaparecer de forma espontánea. Si los exantemas son más severos y obligan a interrumpir el tratamiento, se puede reanudar la administración de Jadenu después de que hayan remitido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

Visión y audición

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con deferasirox. Se recomienda realizar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con Jadenu y, luego, a intervalos periódicos (cada 12 meses). Si se observan anomalías, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o cuyas concentraciones séricas de ferritina solo están ligeramente elevadas.

El deferasirox no se ha asociado a un retraso del crecimiento de los niños que fueron objeto de un seguimiento de hasta 5 años de duración en los ensayos clínicos realizados

con la formulación de comprimidos dispersables. De todos modos, como medida de precaución general, se puede vigilar a intervalos periódicos (cada 12 meses) el peso corporal y el aumento de estatura de los pacientes pediátricos.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los efectos de Jadenu sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran mareos (efecto adverso infrecuente) deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen maquinaria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de posología.**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Inserto para el usuario Ref.: NA de fecha de Distribución 17 de Octubre de 2016.**
- **Declaración sucinta (BSS) No. Ref.: NA de fecha de Distribución 17 de Octubre de 2016.**

Nueva dosificación:

Posología Y Administración

Sobrecarga transfusional de hierro

Posología

Se recomienda iniciar el tratamiento con Jadenu después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (unos 100 ml/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej., ferritina sérica > 1000 µg/l). Las dosis (en miligramos por kilogramo de peso corporal) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero.

Los objetivos de la terapia quelante de hierro son la eliminación de la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si procede, la reducción de la carga de hierro existente. La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y los riesgos clínicos previsibles del tratamiento quelante.

Los comprimidos recubiertos de Jadenu constituyen una formulación que contiene una dosis adaptada de deferasirox y ofrece una mayor biodisponibilidad que la de los comprimidos dispersables de Exjade. Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con Exjade y pasa a tomar Jadenu, la dosis de Jadenu deberá

ser un 30% menor a la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero, como se muestra en la Tabla 3.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu es de 14 mg/kg de peso corporal.

Si el paciente recibe más de 14 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (> 4 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro, considérese la posibilidad de administrar una dosis inicial diaria de 21 mg/kg.

Si el paciente recibe menos de 7 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (< 2 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro en el organismo, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 7 mg/kg. Si el paciente ya está tratado adecuadamente con deferoxamina, se puede administrar una dosis inicial de Jadenu igual a un tercio de la dosis de deferoxamina como se muestra en las Tablas 1 y 3 (p. ej., un paciente que recibe 40 mg/kg al día de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 14 mg/kg al día de Jadenu).

Ajuste de la dosis

Se recomienda controlar a intervalos mensuales la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar cada 3 a 6 meses la dosis de Jadenu, según la tendencia de las cifras de ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg por vez y deberán adaptarse a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control suficiente con dosis de 21 mg/kg (p. ej., si las concentraciones séricas de ferritina siguen por encima de los 2500 µg/l y no dan muestras de disminuir con el tiempo), puede plantearse la administración de hasta 28 mg/kg. Se desaconsejan las dosis superiores a los 28 mg/kg, pues apenas se tiene experiencia con dosis superiores a ese valor.

Si las concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre los 500 µg/l y los 1000 µg/l), se planteará la reducción gradual de la dosis a razón de 3,5 mg/kg o 7 mg/kg por vez a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Si la concentración de ferritina sérica se mantiene persistentemente por debajo de los 500 µg/l, se planteará la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis demasiado altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones séricas de ferritina levemente altas.

En la Tabla 1 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 1 Sobrecarga transfusional de hierro: dosis recomendadas

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Transfusiones	Ferritina sérica
Dosis inicial	20 mg/kg al día	14 mg/kg al día	Tras 20 unidades (sobre 100 ml/kg) de CE*	> 1000 µg/l
Dosis iniciales alternativas	30 mg/kg al día	21 mg/kg al día	> 14 ml/kg/mes de CE* (aprox. > 4 unidades/mes para un adulto)	
	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	< 7 ml/kg/mes de CE* (aprox. < 2 unidades/mes para un adulto)	
Para pacientes tratados adecuadamente con deferoxamina**	La mitad de la dosis de deferoxamina	Un tercio de la dosis de deferoxamina		
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar			> 2500 µg/l
	5 a 10 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día		
	Hasta 40 mg/kg al día	Hasta 28 mg/kg al día		
	Reducir			
	5 a 10 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día		
	Cuando se alcanza el objetivo			500 a 1000 µg/l
Dosis máxima	40 mg/kg al día	28 mg/kg al día		
Considerar la suspensión del tratamiento				< 500 µg/l

*Concentrado de eritrocitos

**En la Tabla 3 se explica más detalladamente la conversión de dosis

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones (TNDT)

Posología

Solamente debe instituirse el tratamiento quelante cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH] \geq 5 mg de hierro por gramo [Fe/g] de peso seco [p.s.] o ferritina sérica que no baja de 800 µg/l). Si no se

determina la CHH, se recomienda precaución durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de quelación excesiva.

Los comprimidos recubiertos de Jadenu constituyen una formulación que contiene una dosis adaptada de deferasirox y ofrece una mayor biodisponibilidad que la de los comprimidos dispersables de Exjade. Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con Exjade y pasa a tomar Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% menor a la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu es de 7 mg/kg de peso corporal.

Ajuste de la dosis

Se recomienda vigilar la ferritina sérica una vez por mes. Cada 3 a 6 meses durante el tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg cada vez si la CHH es ≥ 7 mg Fe/g p.s., o la ferritina sérica no baja de 2000 $\mu\text{g/l}$ y no tiende a disminuir, siempre que el paciente tolere bien el medicamento. Se desaconsejan las dosis superiores a los 14 mg/kg, pues no se tiene experiencia con dichas dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Si no se ha determinado la CHH del paciente y la ferritina sérica es ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, la dosis no debe sobrepasar los 7 mg/kg.

Si se ha aumentado la dosis a > 7 mg/kg, se recomienda reducirla a 7 mg/kg o menos cuando la CHH se reduzca a < 7 mg Fe/g p.s. o la ferritina sérica baje a ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración satisfactoria de hierro en el organismo (CHH < 3 mg Fe/g p.s. o ferritina sérica < 300 $\mu\text{g/l}$), y reanudarse cuando la vigilancia clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro.

En la Tabla 2 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 2 Síndromes TNDT: dosis recomendadas

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Concentración hepática de hierro (CHH)*	Ferritina sérica
Dosis inicial	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	≥ 5 mg Fe/g p.s.	o > 800 $\mu\text{g/l}$

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Concentración hepática de hierro (CHH)*	Ferritina sérica
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar		≥ 7 mg Fe/g p.s.	o > 2000 µg/l
	5 a 10 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día		
	Reducir		< 7 mg Fe/g p.s.	o ≤ 2000 µg/l
	5 a 10 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día		
Dosis máxima	20 mg/kg al día	14 mg/kg al día		
	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	Sin determinar	y ≤ 2000 µg/l
Suspensión del tratamiento			< 3 mg Fe/g p.s.	o < 300 µg/l
Reanudación			si existen signos clínicos de una sobrecarga crónica de hierro	

*La CHH es el método preferido para la determinación de la sobrecarga de hierro

Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

En la Tabla 3 a continuación se muestra información sobre la conversión de dosis entre comprimidos dispersables, comprimidos recubiertos y deferoxamina.

Tabla 3 Conversión de dosis

Dosis deferoxamina**	de Dosis diaria dispersables	de Exjade, comprimidos	Dosis diaria de Jadenu, comprimidos recubiertos
10 mg/kg	5 mg/kg		3,5 mg/kg
20 mg/kg	10 mg/kg		7 mg/kg
30 mg/kg	15 mg/kg		10,5 mg/kg
40 mg/kg	20 mg/kg		14 mg/kg
50 mg/kg	25 mg/kg		17,5 mg/kg
60 mg/kg	30 mg/kg		21 mg/kg
No procede*	35 mg/kg		24,5 mg/kg
No procede*	40 mg/kg		28 mg/kg

*No recomendada en la información para la prescripción de la deferoxamina

**Para pacientes ya tratados adecuadamente con deferoxamina

Poblaciones especiales Pacientes con disfunción renal

El tratamiento con Jadenu se administrará con cautela a los pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad. Deben extremarse las precauciones cuando la depuración de creatinina esté entre 40 ml/min y < 60 ml/min, sobre todo si existen otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son las mismas que las descritas anteriormente. Se controlará todos los meses la concentración de creatinina sérica de todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 7 mg/kg.

Pacientes con disfunción hepática

Se ha estudiado el deferasirox en un ensayo clínico con pacientes con disfunción hepática. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50% aproximadamente. Jadenu no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Se debe vigilar la función hepática de todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual.

Pacientes pediátricos

Las recomendaciones posológicas para los adultos también son válidas para los pacientes pediátricos. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta la evolución del peso de los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

Las recomendaciones posológicas para los pacientes geriátricos son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los ancianos presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria la observación atenta ante posibles reacciones adversas que requieran un ajuste de la dosis.

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos deben ingerirse enteros con un poco de agua. También se pueden triturar y administrar espolvoreando la dosis completa sobre un alimento blando, por ejemplo un yogur o compota de manzana (puré de manzana) si el paciente no es capaz de ingerirlos enteros. La dosis debe ingerirse de inmediato y por completo; no debe conservarse para tomarla más tarde.

Jadenu debe tomarse una vez al día, de preferencia a la misma hora todos los días, y puede tomarse con el estómago vacío o con una comida ligera.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Depuración de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica más del doble (> 2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad.

Pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no cabe esperar que se beneficien de la terapia quelante debido a la rápida progresión de la enfermedad que los aqueja.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante.

Se ha de tener cautela en el tratamiento de los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

Disfunción renal

En los pacientes tratados con deferasirox se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Esto se ha observado tanto en pacientes adultos como pediátricos con sobrecarga de hierro durante el primer año de tratamiento. Un estudio que evaluó la función renal de pacientes participantes en los estudios de registro con un seguimiento de hasta 13 años confirmó las características no progresivas de estas observaciones sobre la creatinina sérica.

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda durante el uso comercial del deferasirox. Aunque no se ha podido establecer una relación causal con Jadenu, ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis o con desenlace mortal.

Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante el mismo.

Los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones. Por tanto, la creatinina sérica o la depuración de creatinina se deben supervisar semanalmente durante el primer mes tras el inicio o la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación) y posteriormente con periodicidad mensual. Se aconseja especial precaución ante una depuración de creatinina entre 40 ml/min y < 60 ml/min, sobre todo si hay otros

factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas.

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina < 1500 µg/l.

Se deben practicar análisis mensuales de proteinuria.

Se ha de procurar que los pacientes que sufran diarrea o vómitos estén bien hidratados.

En el caso de los pacientes adultos, la dosis diaria de Jadenu se puede reducir en 7 mg/kg si en dos controles sucesivos se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica superior en más de un 33% respecto al promedio de los valores previos al tratamiento que no pueda atribuirse a otras causas. En el caso de los pacientes pediátricos, se puede reducir la dosis en 7 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad en dos controles sucesivos.

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica que lleve a superar el límite superior de la normalidad, se interrumpirá el tratamiento con Jadenu. El tratamiento con Jadenu puede reanudarse según las circunstancias clínicas de cada paciente.

Las recomendaciones para la monitorización de la función renal se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4 Recomendaciones para la monitorización de la función renal

	Creatinina sérica		Depuración de creatinina
Antes de iniciar el tratamiento	Dos veces (2x)	y/o	Dos veces (2x)
Contraindicado	> 2 veces el LSN* para la edad	o	< 40 ml/min
Monitorización	Mensual	y/o	Mensual
	En los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal, que pueden ser más propensos a padecer complicaciones durante el primer mes tras el inicio o con la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación), la monitorización debe ser:		
	Semanal	y/o	Semanal
Reducción de la dosis diaria en 10 mg/kg/día (comprimidos dispersables de Exjade), y en 7 mg/kg/día (comprimidos recubiertos de Jadenu), respectivamente, si se observan los siguientes parámetros renales en dos visitas consecutivas y no se pueden atribuir a otras causas:			

Pacientes adultos	> 33% por encima del promedio de valores previos al tratamiento (incremento no progresivo)		
Pacientes pediátricos	> LSN* para la edad		
Tras la reducción de la dosis, interrumpir el tratamiento si se presenta:			
Pacientes adultos y pediátricos	Incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad		
*LSN: límite superior del intervalo normal de valores			

Disfunción hepática

No se recomienda el tratamiento con Jadenu de los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Solamente se ha instaurado el tratamiento con deferasirox en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450.

En los ensayos clínicos se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis. Ha habido comunicaciones de insuficiencia hepática en pacientes tratados con deferasirox desde la comercialización de este medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática corresponden a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal. Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con Jadenu. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, puede plantearse reanudar con cautela el tratamiento con Jadenu a una dosis inferior y aumentar después la dosis gradualmente.

Trastornos sanguíneos

Desde la comercialización del medicamento se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hemáticos preexistentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular. Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con deferasirox. De

conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, deben realizarse hemogramas periódicos. Se planteará la suspensión del tratamiento con Jadenu si el paciente presenta citopenias de filiación incierta; en cuanto se determine la causa de la citopenia, se puede considerar la posibilidad de reanudarlo.

Trastornos digestivos

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Jadenu. Se han descrito casos de úlceras y hemorragias gastroduodenales en pacientes que recibían deferasirox, entre ellos niños y adolescentes. Ha habido informes esporádicos de hemorragias digestivas mortales, especialmente en pacientes ancianos con neoplasias hemáticas avanzadas o trombocitopenia. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de ulceración y hemorragia digestiva durante el tratamiento con Jadenu, ya que debe emprenderse rápidamente un estudio y un tratamiento específico cuando se sospeche un evento adverso digestivo de carácter grave. Se han descrito úlceras complicadas con perforación del tubo digestivo (algunas con desenlace mortal).

Se recomienda precaución si además de Jadenu el paciente toma medicamentos ulcerógenos —como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales— o anticoagulantes o si sus cifras de plaquetas son inferiores a $50 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos esporádicos de reacciones graves de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con deferasirox, casi siempre durante el primer mes de tratamiento. Ante una reacción de carácter severo, se interrumpirá la administración de Jadenu y se acometerán las intervenciones médicas apropiadas. Debido al riesgo de choque anafiláctico, no se debe reinstaurar el tratamiento con Jadenu en pacientes que hayan presentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad al deferasirox.

Trastornos cutáneos

Durante la comercialización del producto se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica. No se puede descartar el riesgo de que ocurran otras reacciones cutáneas, como, por ejemplo, una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Si se sospecha la presencia de reacciones cutáneas severas, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Jadenu.

Durante el tratamiento con Jadenu se han descrito casos inusuales de eritema multiforme.

También es posible que aparezcan exantemas. Si los exantemas son de intensidad leve o moderada, se podrá continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis de Jadenu, ya que suelen desaparecer de forma espontánea. Si los exantemas son más severos y obligan a interrumpir el tratamiento, se puede reanudar la administración de Jadenu después de que hayan remitido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

Visión y audición

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con deferasirox. Se recomienda realizar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con Jadenu y, luego, a intervalos periódicos (cada 12 meses). Si se observan anomalías, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o cuyas concentraciones séricas de ferritina solo están ligeramente elevadas.

El deferasirox no se ha asociado a un retraso del crecimiento de los niños que fueron objeto de un seguimiento de hasta 5 años de duración en los ensayos clínicos realizados con la formulación de comprimidos dispersables. De todos modos, como medida de precaución general, se puede vigilar a intervalos periódicos (cada 12 meses) el peso corporal y el aumento de estatura de los pacientes pediátricos.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los efectos de Jadenu sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran mareos (efecto adverso infrecuente) deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen maquinaria.

**3.1.9.2 EXJADE® COMPRIMIDOS DISPERSABLES 125 mg
EXJADE® COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg
EXJADE® COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg**

Expediente : 19964304 / 19964303 / 19964305
Radicado : 2016185813 / 2016185812 / 2016185815
Fecha : 22/12/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta dispersable contiene 125mg de Deferasirox

Cada tableta dispersable contiene 250mg de Deferasirox

Cada tableta dispersable contiene 500mg de Deferasirox

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en adultos y niños (a partir de los dos años de edad).

Contraindicaciones:

- Depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica dos veces mayor (>2) que el límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad.
- Pacientes afectados de un síndrome mielodisplásico de riesgo elevado y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no se beneficiarán de un tratamiento quelante debido al rápido avance de su enfermedad.
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante. se ha de tener cautela en los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

Riñón:

En los pacientes tratados con exjade se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda con el uso comercial de exjade. Ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis. Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante el mismo.

Los pacientes con trastornos renales existentes o los pacientes tratados con medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones, por lo que se recomienda la supervisión semanal de la creatinina sérica o la depuración de creatinina durante el primer mes después del inicio o de la modificación de la terapia y luego una vez por mes. Se debe tener una especial precaución en los pacientes con depuración de creatinina entre 40 y menos de 60 ml/min, especialmente en los casos en los que existen factores de riesgo adicionales que pueden menoscabar la función renal, como la comedicación, la deshidratación o las infecciones agudas. Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con exjade. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y

concentraciones séricas de ferritina $<1500 \mu\text{G/L}$. Se deben hacer análisis mensuales de proteinuria. Se ha de procurar que los pacientes que sufren diarrea o vómitos estén adecuadamente hidratados. En los pacientes adultos, la dosis diaria de exjade se puede reducir en 10 mg/kg si se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica un 33% superior al promedio de valores previos al tratamiento en dos consultas sucesivas, y que no pueda atribuirse a otras causas. En los pacientes pediátricos se puede reducir la dosis en 10 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad durante dos consultas sucesivas. Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica mayor que el límite superior de lo normal, se interrumpirá el tratamiento con exjade. El tratamiento con exjade puede reanudarse según las circunstancias clínicas de cada paciente.

Hígado:

No se recomienda la administración de exjade en los pacientes con disfunción hepática grave (clase c de child-pugh). El tratamiento con exjade se ha instaurado solamente en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo p450.

Se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativa de hepatitis, en los ensayos clínicos. Ha habido casos de insuficiencia hepática en pacientes tratados con exjade tras la aprobación del medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática incumbían a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o fallo multiorgánico; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal.

Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente una vez por mes. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con exjade. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, se debe estimar la pertinencia de reanudar cautelosamente el tratamiento con exjade a una dosis inferior, seguido por un aumento gradual de la dosis.

Trastornos sanguíneos:

Tras la aprobación de exjade ha habido notificaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con este medicamento. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hemáticos subyacentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular ósea. Se desconoce la relación exacta entre estos episodios y el tratamiento con exjade. De conformidad con el

tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, debe controlarse regularmente el hemograma. Se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con exjade en los pacientes que presenten citopenias criptógenas. En cuanto se haya determinado la causa de la citopenia se puede considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento con exjade.

Gastrointestinal:

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con exjade. Se han registrado casos de úlceras y hemorragias gastroduodenales en pacientes, como niños y adolescentes, que recibían exjade. Ha habido informes esporádicos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes ancianos que padecían neoplasias hemáticas avanzadas de carácter maligno o tenían cifras reducidas de trombocitos. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de úlcera y hemorragia gastrointestinales durante el tratamiento con exjade y emprender rápidamente un estudio y un tratamiento adicionales cuando se sospeche un acontecimiento adverso gastrointestinal grave. Se debe tener precaución en los pacientes que utilizan exjade asociado a fármacos potencialmente ulcerógenos, como los aine, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales, así como en los pacientes que reciben anticoagulantes y en los pacientes con cifras de trombocitos $<50 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han dado casos esporádicos de reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes que utilizaban exjade. Casi siempre se producían durante el primer mes de tratamiento. Si las reacciones fueran graves, se interrumpirá la administración de exjade y se realizarán las intervenciones médicas apropiadas.

Trastornos cutáneos:

Durante el tratamiento con exjade pueden aparecer exantemas. Si son de una intensidad entre leve y moderada se podrá continuar el tratamiento con exjade sin proceder a reajustes de la dosis, ya que los exantemas a menudo desaparecen de forma espontánea. En el caso de que sean más graves y obliguen a una interrupción del tratamiento, se puede reanudar la administración de exjade una vez que los exantemas hayan cedido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual. En casos graves, tal reanudación puede llevarse a cabo en combinación con un breve período de administración de corticoesteroides orales. Se han descrito casos inusuales de eritema multiforme durante el tratamiento con exjade.

Visión y audición:

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con exjade. Se recomienda la realización de pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con exjade y, luego, a intervalos regulares (cada 12 meses). Si se observan anomalías, tal vez sea necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones:

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de exjade si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones de ferritina séricas ligeramente altas. Exjade no se ha asociado con un retraso del crecimiento en los niños supervisados durante un período de hasta 5 años en los ensayos clínicos. De todos modos, como medida de precaución general, se pueden vigilar el peso corporal y el aumento de estatura a intervalos regulares (cada 12 meses) en los pacientes pediátricos. Exjade no debe administrarse en asociación con otros quelantes de hierro, ya que la inocuidad de dichas asociaciones aún no ha sido establecida. Los comprimidos contienen lactosa (1,1 mg de lactosa por cada mg de deferasirox). No se recomienda la administración de este medicamento a pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa. .

Conducción y uso de máquinas:

No se han estudiado los efectos de exjade sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sientan mareos frecuentes como acontecimiento adverso deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen máquinas.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias
- Prospecto Internacional / Inserto (IPL) No. Ref.: NA de fecha de Distribución 17 de Octubre de 2016.
- Declaración sucinta (BSS) No. NA de fecha de Distribución 17 de octubre de 2016.

Nueva dosificación:

Posología y administración
Sobrecarga transfusional de hierro

Posología

Se recomienda iniciar el tratamiento con Exjade después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (unos 100 ml/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej., ferritina sérica > 1000 µg/l). Las dosis (en miligramos por kilogramo de peso corporal) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero.

Los objetivos de la terapia quelante de hierro son la eliminación de la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si procede, la reducción de la carga de hierro existente. La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y los riesgos clínicos previsibles del tratamiento quelante.

Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con Jadenu y pasa a tomar Exjade, la dosis de Exjade deberá ser un 40% superior a la de Jadenu, redondeada al tamaño más próximo de comprimido dispersable entero.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Exjade es de 20 mg/kg de peso corporal.

Si el paciente recibe más de 14 ml/kg al mes de concentrado de eritrocitos (> 4 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 30 mg/kg.

Si el paciente recibe menos de 7 ml/kg al mes de concentrado de eritrocitos (< 2 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro en el organismo, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 10 mg/kg.

Si el paciente ya está tratado adecuadamente con deferoxamina, se puede administrar una dosis inicial de Exjade igual a la mitad de la dosis de deferoxamina como se muestra en las Tablas 1 y 3 (p. ej., un paciente que recibe 40 mg/kg al día de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 20 mg/kg al día de Exjade).

Ajuste de la dosis

Se recomienda controlar a intervalos mensuales la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar cada 3 a 6 meses la dosis de Exjade, según la tendencia que exhiba la ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 5 mg/kg a 10 mg/kg por vez y deberán adaptarse a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control satisfactorio con dosis de 30 mg/kg (p. ej., si las concentraciones séricas de ferritina siguen por encima de los 2500 µg/l y no tienden a disminuir con el tiempo), se pueden administrar dosis de hasta 40 mg/kg. Se desaconseja administrar dosis superiores a los 40 mg/kg, pues apenas se tiene experiencia con dosis superiores a ese valor.

Si las concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre los 500 µg/l y los 1000 µg/l), se planteará la reducción gradual de la dosis a razón de 5 mg/kg o 10 mg/kg por vez a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Si la concentración de ferritina sérica se mantiene persistentemente por debajo de los 500 µg/l, se planteará la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Exjade si se administran dosis demasiado altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones de ferritina séricas levemente altas.

En la Tabla 1 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 1 Sobrecarga transfusional de hierro: dosis recomendadas

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Transfusiones	Ferritina sérica
Dosis inicial	20 mg/kg al día	14 mg/kg al día	Tras 20 unidades (sobre 100 ml/kg) de CE*	> 1000 µg/l
Dosis iniciales alternativas	30 mg/kg al día	21 mg/kg al día	> 14 ml/kg/mes de CE* (aprox. > 4 unidades/mes para un adulto)	
	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	< 7 ml/kg/mes de CE* (aprox. < 2 unidades/mes para un adulto)	
Para pacientes tratados adecuadamente con deferoxamina**	La mitad de la dosis de deferoxamina	Un tercio de la dosis de deferoxamina		
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar			> 2500 µg/l
	5 a 10 mg/kg al día Hasta 40 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día Hasta 28 mg/kg al día		
	Reducir			500 a 1000 µg/l
	5 a 10 mg/kg al día Cuando se alcanza el objetivo	3,5 a 7 mg/kg al día		
Dosis máxima	40 mg/kg al día	28 mg/kg al día		

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Transfusiones	Ferritina sérica
Considerar la suspensión del tratamiento				< 500 µg/l

*Concentrado de eritrocitos

**En la [Tabla 3](#) se explica más detalladamente la conversión de dosis

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones (TNDT)

Posología

Solamente debe instituirse el tratamiento quelante cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH] \geq 5 mg de hierro por gramo [Fe/g] de peso seco [p.s.] o ferritina sérica que no baja de 800 µg/l). Si no se determina la CHH, se recomienda precaución durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de quelación excesiva.

Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con Jadenu y pasa a tomar Exjade, la dosis de Exjade deberá ser un 40% superior a la de Jadenu, redondeada al tamaño más próximo de comprimido dispersable entero.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Exjade es de 10 mg/kg de peso corporal.

Ajuste de la dosis

Se recomienda vigilar la ferritina sérica una vez por mes. Cada 3 a 6 meses de tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 5 mg/kg a 10 mg/kg cada vez si la CHH es \geq 7 mg Fe/g p.s., o si la ferritina sérica no baja de 2000 µg/l y no tiende a disminuir, siempre que el paciente tolere bien el medicamento. Se desaconsejan las dosis superiores a los 20 mg/kg, pues no se tiene experiencia con dichas dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Si no se ha determinado la CHH y la ferritina sérica es \leq 2000 µg/l, la dosis no debe sobrepasar los 10 mg/kg.

Si se ha aumentado la dosis a $>$ 10 mg/kg, se recomienda reducirla a 10 mg/kg o menos cuando la CHH se reduzca a $<$ 7 mg Fe/g p.s. o la ferritina sérica baje a \leq 2000 µg/l.

El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración satisfactoria de hierro en el organismo (CHH $<$ 3 mg Fe/g p.s. o ferritina sérica $<$ 300 µg/l), y reanudarse cuando la vigilancia clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro.

En la Tabla 2 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 2 Síndromes TNDT: dosis recomendadas

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Concentración hepática de hierro (CHH)*	Ferritina sérica
Dosis inicial	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	≥ 5 mg Fe/g p.s.	o > 800 µg/l
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar		≥ 7 mg Fe/g p.s.	o > 2000 µg/l
	5 a 10 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día	< 7 mg Fe/g p.s.	o ≤ 2000 µg/l
Reducir				
Dosis máxima	5 a 10 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día	Sin determinar	y ≤ 2000 µg/l
	20 mg/kg al día	14 mg/kg al día		
Suspensión del tratamiento	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	< 3 mg Fe/g p.s.	o < 300 µg/l
Reanudación			si existen signos clínicos de una sobrecarga crónica de hierro	

*La CHH es el método preferido para la determinación de la sobrecarga de hierro

Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

En la Tabla 3 a continuación se muestra información sobre la conversión de dosis entre comprimidos dispersables, comprimidos recubiertos y deferoxamina.

Tabla 3 Conversión de dosis

Dosis de deferoxamina**	Dosis diaria de Exjade, comprimidos dispersables	Dosis diaria de Jadenu, comprimidos recubiertos
10 mg/kg	5 mg/kg	3,5 mg/kg
20 mg/kg	10 mg/kg	7 mg/kg
30 mg/kg	15 mg/kg	10,5 mg/kg
40 mg/kg	20 mg/kg	14 mg/kg
50 mg/kg	25 mg/kg	17,5 mg/kg
60 mg/kg	30 mg/kg	21 mg/kg

Dosis de deferoxamina**	Dosis diaria de Exjade, comprimidos dispersables	Dosis diaria de Jadenu, comprimidos recubiertos
No procede*	35 mg/kg	24,5 mg/kg
No procede*	40 mg/kg	28 mg/kg

*No recomendada en la información para la prescripción de la deferoxamina

**Para pacientes ya tratados adecuadamente con deferoxamina

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal

El tratamiento con Exjade se administrará con cautela a los pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad. Deben extremarse las precauciones cuando la depuración de creatinina esté entre 40 ml/min y < 60 ml/min, sobre todo si existen otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son las mismas que las descritas anteriormente. Se controlará todos los meses la concentración de creatinina sérica de todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 10 mg/kg.

Pacientes con disfunción hepática

Exjade se ha estudiado en sujetos con disfunción hepática en el marco de un ensayo clínico. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50% aproximadamente. Exjade no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Se debe vigilar la función hepática de todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual.

Pacientes pediátricos

Las recomendaciones posológicas para los adultos también son válidas para los pacientes pediátricos. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta la evolución del peso de los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

Las recomendaciones posológicas para los pacientes geriátricos son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los ancianos presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria la observación atenta ante posibles reacciones adversas que requieran un ajuste de la dosis.

Modo de administración

Exjade se debe tomar una vez al día con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer, de preferencia a la misma hora todos los días. Los comprimidos se disgregan

removiéndolos en un vaso de agua o de jugo de manzana o de naranja (entre 100 ml y 200 ml) hasta obtener una suspensión fina. Una vez bebida la suspensión, se debe enjuagar el vaso con un pequeño volumen de agua o de jugo para suspender y beber los restos de medicamento que hubiesen quedado. Los comprimidos no se deben masticar ni tragar enteros. No se recomienda disgregar los comprimidos en bebidas gaseosas, por la formación de espuma, ni en leche, por la lentitud de la disgregación.

Nuevas precauciones y advertencias:

La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante.

Se ha de tener cautela en el tratamiento de los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

Disfunción renal

En los pacientes tratados con Exjade se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Esto se ha observado tanto en pacientes adultos como pediátricos con sobrecarga de hierro durante el primer año de tratamiento. Un estudio que evaluó la función renal de pacientes participantes en los estudios de registro con un seguimiento de hasta 13 años confirmó las características no progresivas de estas observaciones sobre la creatinina sérica.

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda durante el uso comercial de Exjade. Aunque no se ha podido establecer una relación causal con Exjade, ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis o con desenlace mortal.

Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante el mismo.

Los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones. Por tanto, la creatinina sérica o la depuración de creatinina se deben supervisar semanalmente durante el primer mes tras el inicio o la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación) y posteriormente con periodicidad mensual. Se aconseja especial precaución ante una depuración de creatinina entre 40 ml/min y < 60 ml/min, sobre todo si hay otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas.

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina < 1500 µg/l.

Se deben practicar análisis mensuales de proteinuria.

Se ha de procurar que los pacientes que sufran diarrea o vómitos estén bien hidratados. En el caso de los pacientes adultos, la dosis diaria de Exjade se puede reducir en 10 mg/kg si se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica superior en más de un 33% respecto al promedio de valores previos al tratamiento en dos consultas sucesivas, cuando dicho incremento no pueda atribuirse a otras causas. En el caso de los pacientes pediátricos se puede reducir la dosis en 10 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad en dos consultas sucesivas.

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad, se interrumpirá la administración de Exjade. El tratamiento con Exjade puede reanudarse según las circunstancias clínicas de cada paciente.

Tabla 4 Recomendaciones para la monitorización de la función renal

	Creatinina sérica		Depuración de creatinina
Antes de iniciar el tratamiento	Dos veces (2x)		y/o Dos veces (2x)
Contraindicado	> 2 veces el LSN* para la edad		o < 40 ml/min
Monitorización	Mensual		y/o Mensual
	En los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal, que pueden ser más propensos a padecer complicaciones durante el primer mes tras el inicio o con la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación), la monitorización debe ser:		
	Semanal		y/o Semanal
Reducción de la dosis diaria en 10 mg/kg/día (comprimidos dispersables de Exjade) y en 7 mg/kg/día (comprimidos recubiertos de Jadenu), respectivamente, si se observan los siguientes parámetros renales en dos visitas consecutivas y no se pueden atribuir a otras causas:			
Pacientes adultos	>33% por encima del promedio de valores previos al tratamiento (incremento no progresivo)		
Pacientes pediátricos	> LSN* para la edad		
Tras la reducción de la dosis, interrumpir el tratamiento si se presenta:			
Pacientes adultos y pediátricos	Incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad		
*LSN: límite superior del intervalo normal de valores			

Disfunción hepática

No se recomienda la administración de Exjade a los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Solamente se ha instaurado el tratamiento con Exjade

en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450.

En los ensayos clínicos se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis. Ha habido casos de insuficiencia hepática en pacientes tratados con Exjade tras la aprobación del medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática corresponden a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal. Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con Exjade. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, puede plantearse reanudar con cautela el tratamiento con Exjade a una dosis inferior y aumentar después la dosis de forma gradual.

Trastornos sanguíneos

Tras la aprobación de Exjade ha habido notificaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con este medicamento. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hemáticos preexistentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular. Se desconoce la relación exacta entre estos episodios y el tratamiento con Exjade. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, deben realizarse hemogramas periódicos. Se planteará la suspensión del tratamiento con Exjade si el paciente presenta citopenias de filiación incierta; en cuanto se determine la causa de la citopenia, se puede considerar la posibilidad de reanudarlo.

Trastornos digestivos

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Exjade. Se han descrito casos de úlceras y hemorragias gastroduodenales en pacientes que recibían Exjade, entre ellos niños y adolescentes. Ha habido informes esporádicos de hemorragias digestivas mortales, especialmente en pacientes ancianos con neoplasias hemáticas avanzadas o trombocitopenia. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de ulceración y hemorragia digestiva durante el tratamiento con Exjade, ya que debe emprenderse rápidamente un estudio y un tratamiento específico cuando se sospeche un evento adverso digestivo de carácter grave. Se han descrito úlceras complicadas con perforación del tubo digestivo (algunas con desenlace mortal).

Se recomienda precaución si además de Exjade el paciente toma fármacos ulcerógenos —como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales— o anticoagulantes o si sus cifras de plaquetas son inferiores a $50 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos esporádicos de reacciones graves de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con Exjade, casi siempre durante el primer mes de tratamiento. Ante una reacción de carácter severo, se interrumpirá la administración de Exjade y se acometerán las intervenciones médicas apropiadas. Debido al riesgo de choque anafiláctico, no se debe reinstaurar el tratamiento con Exjade en pacientes que hayan presentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad al deferasirox.

Trastornos cutáneos

Durante la comercialización del producto se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica. No se puede descartar el riesgo de que ocurran otras reacciones cutáneas, como, por ejemplo, una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Si se sospecha la presencia de reacciones cutáneas severas, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Exjade.

Durante el tratamiento con Exjade se han descrito casos inusuales de eritema multiforme.

También es posible que aparezcan exantemas. Si los exantemas son de intensidad leve o moderada, se podrá continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis de Exjade, ya que suelen desaparecer de forma espontánea. En el caso de que sean más severos y obliguen a interrumpir el tratamiento, se puede reanudar la administración de Exjade una vez que hayan cedido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

Visión y audición

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con Exjade. Se recomienda realizar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con Exjade y, luego, a intervalos periódicos (cada 12 meses). Si se observan anomalías, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Exjade si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o cuyas concentraciones séricas de ferritina solo están ligeramente elevadas.

Exjade no se ha asociado con un retraso del crecimiento de los niños que fueron objeto de seguimiento durante períodos de hasta 5 años en los ensayos clínicos. De todos modos, como medida de precaución general, se puede vigilar a intervalos periódicos (cada 12 meses) el peso corporal y el aumento de estatura de los pacientes pediátricos.

Los comprimidos dispersables contienen lactosa (1,1 mg de lactosa por cada miligramo de deferasirox). Por lo tanto, no se recomienda la administración de este medicamento a pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los efectos de Exjade sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran mareos (efecto adverso infrecuente) deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen maquinaria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Prospecto Internacional / Inserto (IPL) No. Ref.: NA de fecha de Distribución 17 de Octubre de 2016.**
- **Declaración sucinta (BSS) No. NA de fecha de Distribución 17 de octubre de 2016.**

Nueva dosificación:

Posología y administración Sobrecarga transfusional de hierro

Posología

Se recomienda iniciar el tratamiento con Exjade después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (unos 100 ml/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej., ferritina sérica > 1000 µg/l). Las dosis (en miligramos por kilogramo de peso corporal) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero.

Los objetivos de la terapia quelante de hierro son la eliminación de la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si procede, la reducción de la carga de hierro existente. La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por

caso, en función de los beneficios y los riesgos clínicos previsibles del tratamiento quelante.

Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con Jadenu y pasa a tomar Exjade, la dosis de Exjade deberá ser un 40% superior a la de Jadenu, redondeada al tamaño más próximo de comprimido dispersable entero.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Exjade es de 20 mg/kg de peso corporal. Si el paciente recibe más de 14 ml/kg al mes de concentrado de eritrocitos (> 4 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 30 mg/kg.

Si el paciente recibe menos de 7 ml/kg al mes de concentrado de eritrocitos (< 2 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro en el organismo, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 10 mg/kg.

Si el paciente ya está tratado adecuadamente con deferoxamina, se puede administrar una dosis inicial de Exjade igual a la mitad de la dosis de deferoxamina como se muestra en las Tablas 1 y 3 (p. ej., un paciente que recibe 40 mg/kg al día de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 20 mg/kg al día de Exjade).

Ajuste de la dosis

Se recomienda controlar a intervalos mensuales la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar cada 3 a 6 meses la dosis de Exjade, según la tendencia que exhiba la ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 5 mg/kg a 10 mg/kg por vez y deberán adaptarse a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control satisfactorio con dosis de 30 mg/kg (p. ej., si las concentraciones séricas de ferritina siguen por encima de los 2500 µg/l y no tienden a disminuir con el tiempo), se pueden administrar dosis de hasta 40 mg/kg. Se desaconseja administrar dosis superiores a los 40 mg/kg, pues apenas se tiene experiencia con dosis superiores a ese valor.

Si las concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre los 500 µg/l y los 1000 µg/l), se planteará la reducción gradual de la dosis a razón de 5 mg/kg o 10 mg/kg por vez a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Si la concentración de ferritina sérica se mantiene persistentemente por debajo de los 500 µg/l, se planteará la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede con

otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Exjade si se administran dosis demasiado altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones de ferritina séricas levemente altas.

En la Tabla 1 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 1 Sobrecarga transfusional de hierro: dosis recomendadas

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Transfusiones	Ferritina sérica
Dosis inicial	20 mg/kg al día	14 mg/kg al día	Tras 20 unidades (sobre 100 ml/kg) de CE*	> 1000 µg/l
Dosis iniciales alternativas	30 mg/kg al día	21 mg/kg al día	> 14 ml/kg/mes de CE* (aprox. > 4 unidades/mes para un adulto)	
	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	< 7 ml/kg/mes de CE* (aprox. < 2 unidades/mes para un adulto)	
Para pacientes tratados adecuadamente con deferoxamina**	La mitad de la dosis de deferoxamina	Un tercio de la dosis de deferoxamina		
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar			> 2500 µg/l
	5 a 10 mg/kg al día Hasta 40 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día Hasta 28 mg/kg al día		
	Reducir			
	5 a 10 mg/kg al día Cuando se alcanza el objetivo	3,5 a 7 mg/kg al día		500 a 1000 µg/l
Dosis máxima	40 mg/kg al día	28 mg/kg al día		
Considerar la suspensión del tratamiento				< 500 µg/l

*Concentrado de eritrocitos

**En la [Tabla 3](#) se explica más detalladamente la conversión de dosis

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones (TNDT)

Posología

Solamente debe instituirse el tratamiento quelante cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH] ≥ 5 mg de hierro por gramo [Fe/g] de peso seco [p.s.] o ferritina sérica que no baja de 800 $\mu\text{g/l}$). Si no se determina la CHH, se recomienda precaución durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de quelación excesiva.

Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con Jadenu y pasa a tomar Exjade, la dosis de Exjade deberá ser un 40% superior a la de Jadenu, redondeada al tamaño más próximo de comprimido dispersable entero.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Exjade es de 10 mg/kg de peso corporal.

Ajuste de la dosis

Se recomienda vigilar la ferritina sérica una vez por mes. Cada 3 a 6 meses de tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 5 mg/kg a 10 mg/kg cada vez si la CHH es ≥ 7 mg Fe/g p.s., o si la ferritina sérica no baja de 2000 $\mu\text{g/l}$ y no tiende a disminuir, siempre que el paciente tolere bien el medicamento. Se desaconsejan las dosis superiores a los 20 mg/kg, pues no se tiene experiencia con dichas dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Si no se ha determinado la CHH y la ferritina sérica es ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, la dosis no debe sobrepasar los 10 mg/kg.

Si se ha aumentado la dosis a > 10 mg/kg, se recomienda reducirla a 10 mg/kg o menos cuando la CHH se reduzca a < 7 mg Fe/g p.s. o la ferritina sérica baje a ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración satisfactoria de hierro en el organismo (CHH < 3 mg Fe/g p.s. o ferritina sérica < 300 $\mu\text{g/l}$), y reanudarse cuando la vigilancia clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro.

En la Tabla 2 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 2 Síndromes TNDT: dosis recomendadas

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Concentración hepática de hierro (CHH)*	Ferritina sérica
Dosis inicial	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	≥ 5 mg Fe/g p.s.	o > 800 µg/l
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar		≥ 7 mg Fe/g p.s.	o > 2000 µg/l
	5 a 10 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día		
	Reducir		< 7 mg Fe/g p.s.	o ≤ 2000 µg/l
	5 a 10 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día		
Dosis máxima	20 mg/kg al día	14 mg/kg al día		
	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	Sin determinar	y ≤ 2000 µg/l
Suspensión del tratamiento			< 3 mg Fe/g p.s.	o < 300 µg/l
Reanudación			si existen signos clínicos de una sobrecarga crónica de hierro	

*La CHH es el método preferido para la determinación de la sobrecarga de hierro

Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

En la Tabla 3 a continuación se muestra información sobre la conversión de dosis entre comprimidos dispersables, comprimidos recubiertos y deferoxamina.

Tabla 3 Conversión de dosis

Dosis de deferoxamina**	Dosis diaria de Exjade, comprimidos dispersables	Dosis diaria de Jadenu, comprimidos recubiertos
10 mg/kg	5 mg/kg	3,5 mg/kg
20 mg/kg	10 mg/kg	7 mg/kg
30 mg/kg	15 mg/kg	10,5 mg/kg
40 mg/kg	20 mg/kg	14 mg/kg
50 mg/kg	25 mg/kg	17,5 mg/kg
60 mg/kg	30 mg/kg	21 mg/kg
No procede*	35 mg/kg	24,5 mg/kg
No procede*	40 mg/kg	28 mg/kg

*No recomendada en la información para la prescripción de la deferoxamina

**Para pacientes ya tratados adecuadamente con deferoxamina

Poblaciones especiales

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 08 de 2017 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

Pacientes con disfunción renal

El tratamiento con Exjade se administrará con cautela a los pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad. Deben extremarse las precauciones cuando la depuración de creatinina esté entre 40 ml/min y < 60 ml/min, sobre todo si existen otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son las mismas que las descritas anteriormente. Se controlará todos los meses la concentración de creatinina sérica de todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 10 mg/kg.

Pacientes con disfunción hepática

Exjade se ha estudiado en sujetos con disfunción hepática en el marco de un ensayo clínico. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50% aproximadamente. Exjade no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Se debe vigilar la función hepática de todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual.

Pacientes pediátricos

Las recomendaciones posológicas para los adultos también son válidas para los pacientes pediátricos. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta la evolución del peso de los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

Las recomendaciones posológicas para los pacientes geriátricos son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los ancianos presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria la observación atenta ante posibles reacciones adversas que requieran un ajuste de la dosis.

Modo de administración

Exjade se debe tomar una vez al día con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer, de preferencia a la misma hora todos los días. Los comprimidos se disgregan removiéndolos en un vaso de agua o de jugo de manzana o de naranja (entre 100 ml y 200 ml) hasta obtener una suspensión fina. Una vez bebida la suspensión, se debe enjuagar el vaso con un pequeño volumen de agua o de jugo para suspender y beber los restos de medicamento que hubiesen quedado. Los comprimidos no se deben masticar ni tragar enteros. No se recomienda disgregar los comprimidos en bebidas gaseosas, por la formación de espuma, ni en leche, por la lentitud de la disgregación.

Nuevas precauciones y advertencias:

La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante.

Se ha de tener cautela en el tratamiento de los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

Disfunción renal

En los pacientes tratados con Exjade se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Esto se ha observado tanto en pacientes adultos como pediátricos con sobrecarga de hierro durante el primer año de tratamiento. Un estudio que evaluó la función renal de pacientes participantes en los estudios de registro con un seguimiento de hasta 13 años confirmó las características no progresivas de estas observaciones sobre la creatinina sérica.

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda durante el uso comercial de Exjade. Aunque no se ha podido establecer una relación causal con Exjade, ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis o con desenlace mortal.

Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante el mismo.

Los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones. Por tanto, la creatinina sérica o la depuración de creatinina se deben supervisar semanalmente durante el primer mes tras el inicio o la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación) y posteriormente con periodicidad mensual. Se aconseja especial precaución ante una depuración de creatinina entre 40 ml/min y < 60 ml/min, sobre todo si hay otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas.

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina < 1500 µg/l.

Se deben practicar análisis mensuales de proteinuria.

Se ha de procurar que los pacientes que sufran diarrea o vómitos estén bien hidratados.

En el caso de los pacientes adultos, la dosis diaria de Exjade se puede reducir en 10 mg/kg si se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica superior en más de un 33% respecto al promedio de valores previos al tratamiento en dos consultas sucesivas, cuando dicho incremento no pueda atribuirse a otras causas. En el caso de los pacientes pediátricos se puede reducir la dosis en 10 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad en dos consultas sucesivas.

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad, se interrumpirá la administración de Exjade. El tratamiento con Exjade puede reanudarse según las circunstancias clínicas de cada paciente.

Tabla 4 Recomendaciones para la monitorización de la función renal

	Creatinina sérica		Depuración de creatinina
Antes de iniciar el tratamiento	Dos veces (2x)	y/o	Dos veces (2x)
Contraindicado	> 2 veces el LSN* para la edad	o	< 40 ml/min
Monitorización	Mensual	y/o	Mensual
	En los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal, que pueden ser más propensos a padecer complicaciones durante el primer mes tras el inicio o con la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación), la monitorización debe ser:		
	Semanal	y/o	Semanal
Reducción de la dosis diaria en 10 mg/kg/día (comprimidos dispersables de Exjade) y en 7 mg/kg/día (comprimidos recubiertos de Jadenu), respectivamente, si se observan los siguientes parámetros renales en dos visitas consecutivas y no se pueden atribuir a otras causas:			
Pacientes adultos	>33% por encima del promedio de valores previos al tratamiento (incremento no progresivo)		
Pacientes pediátricos	> LSN* para la edad		
Tras la reducción de la dosis, interrumpir el tratamiento si se presenta:			
Pacientes adultos y pediátricos	Incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad		
*LSN: límite superior del intervalo normal de valores			

Disfunción hepática

No se recomienda la administración de Exjade a los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Solamente se ha instaurado el tratamiento

con Exjade en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450.

En los ensayos clínicos se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis. Ha habido casos de insuficiencia hepática en pacientes tratados con Exjade tras la aprobación del medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática corresponden a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal. Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con Exjade. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, puede plantearse reanudar con cautela el tratamiento con Exjade a una dosis inferior y aumentar después la dosis de forma gradual.

Trastornos sanguíneos

Tras la aprobación de Exjade ha habido notificaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con este medicamento. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hemáticos preexistentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular. Se desconoce la relación exacta entre estos episodios y el tratamiento con Exjade. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, deben realizarse hemogramas periódicos. Se planteará la suspensión del tratamiento con Exjade si el paciente presenta citopenias de filiación incierta; en cuanto se determine la causa de la citopenia, se puede considerar la posibilidad de reanudarlo.

Trastornos digestivos

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Exjade. Se han descrito casos de úlceras y hemorragias gastroduodenales en pacientes que recibían Exjade, entre ellos niños y adolescentes. Ha habido informes esporádicos de hemorragias digestivas mortales, especialmente en pacientes ancianos con neoplasias hemáticas avanzadas o trombocitopenia. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Los médicos y los pacientes deben permanecer

atentos a los signos y síntomas de ulceración y hemorragia digestiva durante el tratamiento con Exjade, ya que debe emprenderse rápidamente un estudio y un tratamiento específico cuando se sospeche un evento adverso digestivo de carácter grave. Se han descrito úlceras complicadas con perforación del tubo digestivo (algunas con desenlace mortal).

Se recomienda precaución si además de Exjade el paciente toma fármacos ulcerógenos —como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales— o anticoagulantes o si sus cifras de plaquetas son inferiores a $50 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos esporádicos de reacciones graves de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con Exjade, casi siempre durante el primer mes de tratamiento. Ante una reacción de carácter severo, se interrumpirá la administración de Exjade y se acometerán las intervenciones médicas apropiadas. Debido al riesgo de choque anafiláctico, no se debe reinstaurar el tratamiento con Exjade en pacientes que hayan presentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad al deferasirox.

Trastornos cutáneos

Durante la comercialización del producto se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica. No se puede descartar el riesgo de que ocurran otras reacciones cutáneas, como, por ejemplo, una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Si se sospecha la presencia de reacciones cutáneas severas, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Exjade.

Durante el tratamiento con Exjade se han descrito casos inusuales de eritema multiforme.

También es posible que aparezcan exantemas. Si los exantemas son de intensidad leve o moderada, se podrá continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis de Exjade, ya que suelen desaparecer de forma espontánea. En el caso de que sean más severos y obliguen a interrumpir el tratamiento, se puede reanudar la administración de Exjade una vez que hayan cedido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

Visión y audición

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con Exjade. Se recomienda realizar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con Exjade y, luego, a intervalos periódicos (cada 12 meses). Si se

observan anomalías, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Exjade si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o cuyas concentraciones séricas de ferritina solo están ligeramente elevadas.

Exjade no se ha asociado con un retraso del crecimiento de los niños que fueron objeto de seguimiento durante períodos de hasta 5 años en los ensayos clínicos. De todos modos, como medida de precaución general, se puede vigilar a intervalos periódicos (cada 12 meses) el peso corporal y el aumento de estatura de los pacientes pediátricos.

Los comprimidos dispersables contienen lactosa (1,1 mg de lactosa por cada miligramo de deferasirox). Por lo tanto, no se recomienda la administración de este medicamento a pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los efectos de Exjade sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran mareos (efecto adverso infrecuente) deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen maquinaria.

3.1.9.3 AMOXAL 250 mg/5 mL POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL AMOXAL® 500 mg CÁPSULAS AMOXAL® 500 mg/5 mL

Expediente : 209874 / 22606 / 37748
 Radicado : 2016188270 / 2016188271 / 2016188274
 Fecha : 28/12/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada 5mL contiene 250mg de Amoxicilina trihidrato
 Cada 5mL contiene 500mg de Amoxicilina trihidrato
 Cada Cápsula dura contiene 500mg de Amoxicilina trihidrato

Forma farmacéutica:

Polvo para reconstituir a suspensión Oral
Cápsula dura

Indicaciones: Se debe usar amoxil/amoxal de acuerdo con las guías locales oficiales de prescripción de antibióticos y datos locales de susceptibilidad. Amoxil® es un antibiótico de amplio espectro que se indica en el tratamiento de las infecciones de origen bacteriano que se presentan comúnmente, como: infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., infecciones de oídos, nariz y garganta, otitis media. Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía. Infecciones gastrointestinales, p.ej., fiebre tifoidea y paratifoidea. Infecciones genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis, bacteriuria en el embarazo, aborto séptico, septicemia puerperal. Otras infecciones incluyendo borreliosis (*Borrelia burgdorferi*) (enfermedad de Lyme). Infecciones cutáneas y de las partes blandas. Infecciones biliares. Infecciones en los huesos. Infecciones pélvicas. Gonorrea (cepas no productoras de penicilinas). Septicemia. Endocarditis. Meningitis. Peritonitis. Abscesos dentales (como complemento del tratamiento quirúrgico). Erradicación de las cepas de *Helicobacter pylori* en los casos de úlcera péptica (duodenal y gástrica). Las infecciones como septicemia, endocarditis y meningitis, ocasionadas por microorganismos sensibles, deben tratarse inicialmente con dosis elevadas de terapia administrada vía parenteral y, cuando sea adecuado, en combinación con otro antibiótico. Profilaxis de endocarditis: la formulación amoxil puede emplearse en la prevención de bacteriemia asociada con intervenciones quirúrgicas, como extracción dental, en pacientes en riesgo de desarrollar endocarditis.

Contraindicaciones: La amoxicilina es una penicilina, por lo que no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos (p.ej., penicilinas, cefalosporinas).

Advertencias y precauciones: antes de iniciar la terapia con amoxil®, debe investigarse cuidadosamente lo referente a posibles reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves, y ocasionalmente mortales (anafilactoides), en pacientes bajo terapia con penicilina. Es más probable que estas reacciones se presenten en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos. Si ocurre una reacción alérgica, se debe discontinuar la amoxicilina e instituir una alternativa terapéutica apropiada. Las reacciones anafilácticas graves pueden requerir tratamiento inmediato de emergencia con adrenalina. También puede requerirse oxígeno, corticoesteroides intravenosos y manejo de las vías aéreas, incluyendo intubación. Si se sospecha mononucleosis infecciosa, debe evitarse el uso de amoxicilina, ya que se ha asociado éste trastorno con la ocurrencia de exantemas morbiliformes después de utilizar amoxicilina. En ocasiones, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles. Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y

puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente. Se debe ajustar la dosificación en aquellos pacientes con insuficiencia renal. En aquellos pacientes con un gasto urinario reducido, en muy raras ocasiones se ha observado cristaluria, predominantemente cuando se administra terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingestión de líquidos y un gasto urinario adecuados, con el propósito de reducir la posibilidad de cristaluria por amoxicilina. En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protrombina (incremento en INR) en pacientes que reciben amoxil® y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación. Las suspensiones amoxil® contienen benzoato de sodio el cual es un ligero irritante para la piel, ojos, y mucosas. Puede aumentar el riesgo de ictericia en recién nacidos. Las suspensiones amoxil® pueden contener aspartame el cual es una fuente de fenilalanina y debe usarse con precaución en pacientes con fenilcetonuria. Las suspensiones amoxil® pueden contener sorbitol. Si su doctor le ha dicho que tienen intolerancia a algunos azúcares, pregunte a su médico antes de tomar este producto.

embarazo y lactancia:- embarazo: no se ha podido establecer el uso seguro de este medicamento durante el embarazo humano mediante estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Se han realizado estudios de reproducción en ratones y ratas, a dosis de hasta 10 veces superiores a la dosis humana; estos estudios no han revelado indicios de deterioro en la fertilidad ni de daño fetal ocasionados por la amoxicilina. Amoxil® puede emplearse durante el embarazo cuando los beneficios potenciales exceden los riesgos potenciales asociados con el tratamiento.

- lactancia: amoxil® puede administrarse durante la lactancia. A excepción del riesgo de sensibilización que se asocia con la excreción de cantidades muy reducidas de amoxicilina en la leche materna, no existen efectos perjudiciales conocidos para el lactante.

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

- Modificación de dosificación.
- Inserto versión GDS28/IP110 (2 Junio de 2016)
- Información para prescribir versión GDS28/IP110 (2 Junio de 2016)

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

Depende de la edad, ruta de administración, peso y función renal del paciente, así como de la severidad de la infección y la sensibilidad del patógeno.

La información de dosificación esta proporcionada como el total de la dosis diaria, la cual es administrada en dosis divididas. El régimen más común es 3 veces por día. El tratamiento debería ser continuado por 48 a 72 horas luego del tiempo en el que se ha obtenido una respuesta clínica. Se recomienda por lo menos que un tratamiento de 10 días sea dado para cualquier infección causada por Streptococcus Beta hemolíticos para prevenir la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

La absorción de la amoxicilina no es afectada significativamente con la toma de alimentos.

Aunque la amoxicilina posee las características de baja toxicidad del grupo de los antibióticos penicínicos, una evaluación periódica del funcionamiento de los órganos, incluyendo, funciones renales, hepáticas y hematopoyéticas es recomendado durante la terapia prolongada.

Poblaciones

- Adultos y niños de más de 40 kg

En total la dosis diaria es de 750 mg a 3 g administrados en dosis divididas. La dosis oral máxima recomendada es e 6g/día en dosis divididas.

Enfermedad de lime: 4g/día en eritema crónico migratorio aislado, y 6g/día en el caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.

Erradicación de H. Pylori: 750 mg a 1 g dos veces al día en combinación con un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo omeprazol, lanzoprazol) y otro antibiótico (por ejemplo claritromicina, metronidazol) por 7 días.

- Niños de menos de 40 Kg:
20 a 50mg/kg/día en dosis divididas.
La dosis máxima recomendada: 150 mg/kg/día en dosis divididas.
- Enfermedad de lime: 25 a 50 mg/kg/día en eritema crónico migratorio aislado y 100 mg/kg/día en caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.
- Otitis aguda media: 750 mg dos veces al día por 2 días puede ser usado como una forma alternativa de tratamiento.

Ancianos

No se requieren ajustes para ancianos a menos que haya evidencia de enfermedad renal severa.

- **Pacientes con insuficiencia renal:**

Los pacientes que padecen insuficiencia renal experimentarán una demora en la excreción del antibiótico y, dependiendo del grado de disfunción, es posible que se requiera reducir la dosificación total diaria, de acuerdo con el siguiente esquema:

GFR (ml/min)	Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg#
Mayor a 30	No se requiere ajuste	No se requiere ajuste
10 a 30	Máximo de 500 mg dos veces al día	15 mg/kg dado dos veces al día (máximo de 500 mg/ dos veces al día)
Menos de 10	Máximo de 500 mg/día	15 mg/kg dado como una dosis diaria sencilla (máximo de 500 mg)

En la mayoría de los casos, se prefiere la terapia parenteral

Pacientes que reciben diálisis peritoneal:

Máximo 500 mg/día de amoxicilina. La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min). La amoxicilina no se elimina mediante diálisis peritoneal.

Pacientes que reciben hemodiálisis:

La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min).

La amoxicilina se elimina de la circulación mediante hemodiálisis. Por tanto, es posible administrar 1 dosis adicional (500 mg en adultos ó 15 mg/kg en niños con pesos corporales inferiores a 40 kg) durante la diálisis y al final de cada diálisis.

Profilaxis de endocarditis: véase la siguiente tabla.

Profilaxis de endocarditis:

Se deben tener en consideración las guías oficiales y/o formularios hospitalarios y dentales.

Condición		Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg
Intervenciones dentales: En pacientes con el riesgo más alto de endocarditis infecciosa que requieren manipulación gingival o región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa oral.	Pacientes que no reciben anestesia general.	2 g en dosis única oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.	50 mg/kg en dosis única oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

Condición		Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg
Intervenciones dentales: En pacientes con el riesgo más alto de endocarditis infecciosa que requieren manipulación gingival o región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa oral.	Pacientes que reciben anestesia general: los antibióticos orales no son apropiados.	2 g en dosis IV única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.	50 mg/kg en dosis IV única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

La terapia parenteral se indica cuando la administración oral es inadecuada o no puede practicarse y, particularmente, en el tratamiento urgente de infecciones severas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Inserto versión GDS28/IPI10 (2 Junio de 2016)**
- **Información para prescribir versión GDS28/IPI10 (2 Junio de 2016)**

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

Depende de la edad, ruta de administración, peso y función renal del paciente, así como de la severidad de la infección y la sensibilidad del patógeno.

La información de dosificación esta proporcionada como el total de la dosis diaria, la cual es administrada en dosis divididas. El régimen más común es 3 veces por día. El tratamiento debería ser continuado por 48 a 72 horas luego del tiempo en el que se ha obtenido una respuesta clínica. Se recomienda por lo menos que un tratamiento de 10 días sea dado para cualquier infección causada por Streptococcus Beta hemolíticos para prevenir la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

La absorción de la amoxicilina no es afectada significativamente con la toma de alimentos.

Aunque la amoxicilina posee las características de baja toxicidad del grupo de los antibióticos penicilínicos, una evaluación periódica del funcionamiento de los órganos, incluyendo, funciones renales, hepáticas y hematopoyéticas es recomendado durante la terapia prolongada.

Poblaciones

- **Adultos y niños de más de 40 kg**

En total la dosis diaria es de 750 mg a 3 g administrados en dosis divididas. La dosis oral máxima recomendada es e 6g/día en dosis divididas.

Enfermedad de lime: 4g/día en eritema crónico migratorio aislado, y 6g/día en el caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.

Erradicación de H. Pylori: 750 mg a 1 g dos veces al día en combinación con un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo omeprazol, lanzoprazol) y otro antibiótico (por ejemplo claritromicina, metronidazol) por 7 días.

- **Niños de menos de 40 Kg:**
20 a 50mg/kg/día en dosis divididas.

La dosis máxima recomendada: 150 mg/kg/día en dosis divididas.

- **Enfermedad de lime: 25 a 50 mg/kg/día en eritema crónico migratorio aislado y 100 mg/kg/día en caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.**

- **Otitis aguda media: 750 mg dos veces al día por 2 días puede ser usado como una forma alternativa de tratamiento.**

Ancianos

No se requieren ajustes para ancianos a menos que haya evidencia de enfermedad renal severa.

- **Pacientes con insuficiencia renal:**

Los pacientes que padecen insuficiencia renal experimentarán una demora en la excreción del antibiótico y, dependiendo del grado de disfunción, es posible que se requiera reducir la dosificación total diaria, de acuerdo con el siguiente esquema:

GFR (ml/min)	Adultos y niños de más de 40	Niños de menos de 40 kg#
Mayor a 30	No se requiere ajuste	No se requiere ajuste
10 a 30	Máximo de 500 mg dos veces al día	15 mg/kg dado dos veces al día (máximo de 500 mg/ dos veces al día)
Menos de 10	Máximo de 500 mg/día	15 mg/kg dado como una dosis diaria sencilla (máximo de 500 mg)

En la mayoría de los casos, se prefiere la terapia parenteral

Pacientes que reciben diálisis peritoneal:

Máximo 500 mg/día de amoxicilina. La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min). La amoxicilina no se elimina mediante diálisis peritoneal.

Pacientes que reciben hemodiálisis:

La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min).

La amoxicilina se elimina de la circulación mediante hemodiálisis. Por tanto, es posible administrar 1 dosis adicional (500 mg en adultos ó 15 mg/kg en niños con pesos corporales inferiores a 40 kg) durante la diálisis y al final de cada diálisis.

Profilaxis de endocarditis: véase la siguiente tabla.

Profilaxis de endocarditis:

Se deben tener en consideración las guías oficiales y/o formularios hospitalarios y dentales.

Condición		Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg
Intervenciones dentales: En pacientes con el riesgo más alto de endocarditis infecciosa que requieren manipulación gingival o región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa oral.	Pacientes que no reciben anestesia general.	2 g en dosis única oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.	50 mg/kg en dosis única oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

Condición		Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg
Intervenciones dentales: En pacientes con el riesgo más alto de endocarditis infecciosa que requieren manipulación gingival o región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa oral.	Pacientes que reciben anestesia general: los antibióticos orales no son apropiados.	2 g en dosis IV única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.	50 mg/kg en dosis IV única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

La terapia parenteral se indica cuando la administración oral es inadecuada o no puede practicarse y, particularmente, en el tratamiento urgente de infecciones severas.

3.1.9.4 EDARBI CLD EDARBI CLD 40 mg/12.5 mg

Expediente : 20067475 / 20054404
 Radicado : 2016040507 / 2017002522
 Fecha : 12/01/2017
 Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene azilsartan medoxomilo 40mg + clortalidona 12.5mg
 Cada tableta contiene azilsartan medoxomilo 40mg + clortalidona 25mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de la hipertensión moderada a grave.

Contraindicaciones: Edarbi cld está contraindicado en pacientes con anuria y/o hipersensibilidad a los fármacos. Embarazo. No se debe utilizar concomitantemente con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus tipo ii, debido al riesgo de complicaciones cardiovasculares y renales. Precauciones y advertencias: si se detecta embarazo, se debe interrumpir la administración de edarbi CLD lo antes posible. Puede producir hiperuricemia o precipitar un cuadro de gota. En casos poco frecuentes (probablemente menos de un embarazo en cada mil), no se dispone de un fármaco alternativo que actúe sobre el sistema renina-angiotensina. En esos casos, se debe informar a la madre sobre los posibles peligros para el feto y se deben realizar exámenes por ultrasonido seriales para evaluar el ambiente intraamniótico. Los pacientes con reducción de volumen y/o sal, puede aparecer hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con edarbi cld. Los pacientes con deterioro de la función renal pueden presentar efectos acumulativos del fármaco. Si se vuelve evidente un deterioro renal progresivo, es necesario volver a evaluar con cuidado el tratamiento con edarbi cld y considerar la suspensión o interrupción de la terapia diurética. Como en todos los diuréticos tiazídicos se debe tener precaución con el desarrollo de desequilibrios electrolíticos como hipopotasemia, hiponatremia, hipopotasemia y déficit de cloruros. Debido al potencial de efectos adversos sobre el bebé lactante, se debe decidir entre interrumpir la lactancia o interrumpir el fármaco, según la importancia del fármaco para la madre.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016013277 emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.9.1., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación.

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones secundarias y adversas.
- Inserto 30Mar2016 basado en el CCDS v.4.0 del 23Sep2015.

Nueva dosificación:

Dosis y vía de administración: Oral

La dosis inicial recomendada de Edarbi CLD® es de 40/12.5 mg, tomada por vía oral una vez al día. La dosis máxima de Edarbi CLD® es de 40/25 mg una vez al día. Edarbi CLD® se puede tomar con o sin alimentos.

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal (eGFR 60-90 mL/min/1.73 m²) a insuficiencia renal moderada (eGFR 30-60 mL/min/1.73 m²).

La seguridad y eficacia no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. La seguridad y eficacia no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Volumen intravascular o depleción salina

Volumen correcto y/o depleción de sal antes de la administración.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Anuria.

Embarazo.

Hiponatremia refractaria

No administrar aliskireno con Edarbi CLD® en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Precauciones generales

Azilsartán medoxomilo/clortalidona:

Insuficiencia renal

Monitorear por si hay deterioro de la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

Alteraciones del equilibrio electrolítico

Puede presentarse hipotensión en pacientes hipertensos con bajo volumen y/o depleción salina. Monitorear de manera periódica los electrolitos séricos.

Hipotensión en hipertensos, pacientes con depleción de volumen/sal

Se puede producir hipotensión en pacientes hipertensos con volumen y/o depleción de sal.

Estenosis de la arteria renal

La función renal puede deteriorarse en pacientes con estenosis de la arteria renal.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ACE, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o productos que contienen aliskireno aumentan el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). No se recomienda el bloqueo dual del RAAS a través del uso combinado de inhibidores de la ACE, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno.

Clortalidona:

Insuficiencia hepática

La clortalidona debe ser utilizada con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o con falla hepática progresiva, ya que las alteraciones menores de fluidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático.

No hay experiencia clínica con Edarbi CLD® en pacientes con función hepática deteriorada.

Insuficiencia renal

Clortalidona se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que la clortalidona puede precipitar la azotemia. Si la insuficiencia renal progresiva se hace evidente, como se indica por el aumento de nitrógeno ureico en sangre, considere la posibilidad de detener o discontinuar el tratamiento con diuréticos.

Desequilibrios electrolíticos

La hipopotasemia se puede desarrollar con clortalidona. Edarbi CLD® atenúa la hipopotasemia asociada con la clortalidona. En pacientes con niveles normales de potasio al inicio de los estudios, 1.7% de los pacientes tratados con Edarbi CLD®, 0.9% de pacientes tratados con azilsartán medoxomilo y 13.4% de los pacientes tratados con clortalidona cambiaron a valores bajos de potasio (menos de 3.4 mmol/L).

Hiperuricemia

Puede presentarse hiperuricemia o gota en ciertos pacientes que reciban clortalidona.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

Embarazo

Categoría D

Edarbi CLD® no debe ser administrado durante el embarazo.

Edarbi CLD® debe ser discontinuado una vez sea detectado embarazo en la paciente.

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal y muerte cuando son administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre.

Uso durante la lactancia

Se debe tomar una decisión sobre interrumpir la lactancia o discontinuar la administración del medicamento tomando en cuenta la importancia del medicamento en la madre.

Nuevas reacciones adversas:

Mareo, hipotensión, diarrea, creatinina sérica elevada, fatiga, aumento de ácido úrico en sangre, incremento de urea en sangre, espasmos musculares, hiponatremia, náusea*, salpullido*, prurito*, angioedema*, síncope*, Pérdida del conocimiento*.

*Reportes post-comercialización.

Mecanismo de Acción

Los ingredientes activos de Edarbi CLD® actúan sobre dos mecanismos separados que participan en la regulación de la presión arterial.

Azilsartán medoxomilo

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I mediante una reacción catalizada por enzimas convertidoras de la angiotensina (ECA, cinasa II). La angiotensina II es el principal agente vasopresor del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal del sodio. Azilsartán medoxomilo es un profármaco de administración oral que se convierte rápidamente por esterasas en el tracto gastrointestinal y/o durante la absorción de la fracción activa, azilsartán.

Clortalidona

La clortalidona produce diuresis con aumento de la excreción de sodio y cloruros. El sitio de acción parece ser el túbulo renal distal (parte enrevesada cercana), la inhibición de la reabsorción de NaCl (por antagonizar el cotransportador Na⁺-Cl) y promoverla reabsorción de Ca⁺⁺ (por un mecanismo desconocido). La entrega mejorada de Na⁺ y agua al túbulo colector cortical y/o la velocidad de flujo aumentado conduce a un aumento de la secreción y eliminación de K⁺ y H⁺.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de Edarbi CLD®, las concentraciones máximas en plasma de azilsartán y clortalidona se alcanzan 3 horas y 1 hora después, respectivamente. La tasa C_{máx} y T_{máx} y la absorción (ABC) de azilsartán son similares cuando se administra solo o con clortalidona. La absorción (ABC) de la clortalidona es similar cuando se administra sola o con azilsartán; no obstante, la C_{máx} de la clortalidona de Edarbi CLD® fue 45-47% mayor.

No hay un efecto clínico importante de los alimentos en la biodisponibilidad de Edarbi CLD®.

Distribución

Clortalidona: En sangre total, la clortalidona se une predominantemente a la anhidrasa carbónica eritrocitaria. En el plasma, aproximadamente 75% de la clortalidona se une a las proteínas plasmáticas, y 58% del fármaco se une a la albúmina. La clortalidona atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna. Cuando las madres fueron tratadas antes y después del nacimiento con 50 mg al día clortalidona, los niveles de clortalidona en toda la sangre del feto eran alrededor del 15% de los que se encuentran en la sangre materna. Las concentraciones de clortalidona en el líquido amniótico y la leche materna son aproximadamente el 4% de las encontradas en la sangre materna.

Metabolismo y eliminación

Azilsartán medoxomilo: El azilsartán medoxomilo, cuando se administra solo o en combinación con clortalidona es eliminado del plasma con una vida media de eliminación de 11-13 horas

Clortalidona: La clortalidona cuando se administra sola o en combinación con el azilsartán medoxomilo es eliminada del plasma con una vida media de eliminación de 42-45 horas (Estudio 491CLD-103 y 491CLD-106). La vida media de eliminación inalterada después de la dosis siguiente. La mayoría de la cantidad absorbida de clortalidona se excreta por vía renal con un aclaramiento plasmático medio de 55-57 ml/min (Estudio 491CLD-103). Por el contrario, el metabolismo y la excreción a través del hígado y la bilis juegan un papel menor en la eliminación de la sustancia. Aproximadamente el 70% de clortalidona se excreta en la orina y las heces dentro de las 120 horas, principalmente en forma inalterada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.9.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto CCDS v. 4.0 del 23sep2015 allegado mediante radicado número 2017002522 para los productos de la referencia.

3.1.9.5 VIEKIRA PAK

Expediente : 20088150
Radicado : 2016188066
Fecha : 28/12/2016
Interesado : AbbVie SAS

Composición:

Cada tableta recubierta contiene:

Tableta 1: 12.5mg de Ombitasvir

Tableta 1: 75mg de Paritaprevir

Tableta 1: 50mg de Ritonavir

Tableta 2: 250mg de Dasabuvir Sódico equivalente a Dasabuvir Base

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Viekira pak está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC).

O genotipo 1b sin cirrosis o con cirrosis compensada

O genotipo 1a y sin cirrosis o con cirrosis compensada para su uso en combinación con ribavirina.

Contraindicaciones:

- viekira pak está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (child-pugh b y c), debido al riesgo de toxicidad potencial.

- si viekira pak se administra con ribavirina, las contraindicaciones para ribavirina también aplican para este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista de contraindicaciones para ribavirina.
- viekira pak está contraindicado:
 - Con medicamentos que sean altamente dependientes de cyp3a para la depuración y para los cuales las concentraciones elevadas en plasma estén asociadas con eventos serios y/o que amenacen la vida.
 - Con medicamentos que sean fuertes inductores de cyp3a y cyp2c8 y que puedan llevar a una eficacia reducida de viekira pak.
 - con medicamentos que sean inhibidores de cyp2c8 y que puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y el riesgo de prolongación del qt.
 - en pacientes con hipersensibilidad conocida a ritonavir (p.ej. Necrólisis epidérmica tóxica (net) o síndrome de stevens-johnson).

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 04891116; Noviembre 2016
- Información para prescribir versión CCDS 04891116; Noviembre 2016

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Controles antes de iniciar el tratamiento con Viekira Pak

Antes de iniciar el tratamiento con Viekira Pak, evaluar las evidencias clínicas y pruebas de laboratorio para descompensación hepática.

Dosis recomendada en adultos

Viekira Pak son tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir en combinación y a dosis fijas, coempacadas con tabletas de dasabuvir.

La dosis oral recomendada de Viekira Pak es de dos tabletas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir una vez al día (en la mañana) y una tableta de dasabuvir dos veces al día (mañana y noche). Tomar Viekira Pak con una comida sin importar el contenido calórico o de grasa.

Viekira Pak se usa en combinación con ribavirina (RBV) en algunas poblaciones de pacientes. Cuando se administra con Viekira Pak, la dosis de RBV recomendada se basa

en el peso; 1000 mg/día para sujetos con <75 kg y 1200mg/día para aquellos con ≥ 75 kg, dividido y administrado dos veces al día con comida. Para modificaciones de las dosis de ribavirina, remitirse a la información para prescribir de ribavirina. Para pacientes con co-infección de VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosificación en la tabla 1. Para recomendaciones de dosificación para medicamentos antivirales concomitantes para VIH-1, remitirse a Interacciones medicamentosas (7). La tabla 1 muestra los regímenes de tratamiento de Viekira Pak y la duración basados en la población de pacientes.

Tabla 1. Régimen de tratamiento y duración por población de pacientes (sin tratamiento previo o tratamiento previo con Interferón)

Población de Pacientes	Tratamiento*	Duración
Genotipo 1a, sin cirrosis	VIEKIRA PAK + ribavirina	12 semanas
Genotipo 1a con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	VIEKIRA PAK + ribavirina	24 semanas **
Genotipo 1b con o sin cirrosis compensada (Child-Pugh A)	VIEKIRA PAK	12 semanas Se podrá considerar 8 semanas en los pacientes infectados por el genotipo 1b sin exposición previa a tratamiento y sin fibrosis avanzada o cirrosis
*Nota: seguir las recomendaciones de dosificación del genotipo 1a en pacientes con un subtipo del genotipo 1 desconocido o con infección combinada del genotipo 1. ** Se puede considerar administrar VIEKIRA PAK con ribavirina por 12 semanas para algunos pacientes basado en la historia del tratamiento previo.		

- Para pacientes con co-infección de VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosificación en la tabla arriba.
- En receptores de trasplante hepático con función hepática normal y fibrosis leve (clasificación de 2 o menos en la escala de fibrosis Metavir), la duración recomendada de Viekira Pak con ribavirina es de 24 semanas independientemente del subtipo del genotipo 1 del VHC.

Uso en Receptores de Trasplante hepático

En receptores de trasplante hepático con función hepática normal y fibrosis leve (clasificación de 2 o menos en la escala de fibrosis Metavir), la duración recomendada de Viekira Pak con ribavirina es de 24 semanas, independientemente del subtipo del genotipo 1 del VHC. Cuando se administra Viekira Pak con inhibidores de la calcineurina en receptores de trasplante hepático, se requiere ajuste de la dosificación de los inhibidores de la calcineurina.

Disfunción Hepática

Viekira Pak está contraindicado en pacientes con disfunción hepática moderada a severa (Child-Pugh B y C).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Viekira Pak está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C), debido al riesgo de toxicidad potencial.
- Si Viekira Pak se administra con ribavirina, las contraindicaciones para ribavirina también aplican para este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista de contraindicaciones para ribavirina.
- Viekira Pak está contraindicado:
 - o Con medicamentos que sean altamente dependientes de CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones elevadas en plasma estén asociadas con eventos serios y/o que amenacen la vida.
 - o Con medicamentos que sean fuertes inductores de CYP3A y CYP2C8 y que puedan llevar a una eficacia reducida de Viekira Pak.
 - o Con medicamentos que sean inhibidores de CYP2C8 y que puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y el riesgo de prolongación del QT.

En pacientes con hipersensibilidad conocida a ritonavir (p.ej. Necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson)

La tabla 2 lista los medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak

Tabla 2. Medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
Antagonistas de Adrenoreceptores Alfa-1	Alfuzosina HCL	Potencial de hipertensión
Anti-angina	Ranolazina	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales.
Antiarrítmico	Dronedarona	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Las exposiciones de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir pueden disminuir y provocar una posible pérdida de la actividad terapéutica de VIEKIRA PAK.
Anti-gota	Colchicina	Posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática.

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
Agentes Antihiperlipidémicos	Gemfibrozilo	El incremento en 10 veces de los niveles de dasabuvir, lo que puede incrementar el riesgo de un QT prolongado.
Antimicrobianos	Rifampicina	Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK
Antipsicótico	Lurasidona Pimozida	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales. Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas
Derivados Ergóticos	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	La toxicidad ergótica aguda caracterizada por vaso espasmo e isquemia tisular se ha asociado con la coadministración de ritonavir y ergonovina, ergotamina, dihidroergotamina o metilergonovina
Productos que contienen etinil estradiol	Medicamentos que contienen etinil estradiol tales como anticonceptivos orales combinados	Potencial elevación de la ALT
Productos Herbales	Hierba de san Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Potencial miopatía incluyendo rabdomiolisis.
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa	Efavirenz	La coadministración de regímenes a base de efavirenz con paritaprevir, ritonavir más dasabuvir fue mal tolerado y resultó en elevación de las enzimas hepáticas.
Inhibidores de la Fosfodiesterasa-5 (PDE5)	Sildenafil cuando se dosifica como Revatio para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP)	Hay un alto potencial de eventos adversos asociados al sildenafil tales como alteración visual, hipotensión, priapismo y síncope.
Sedativos / Hipnóticos	Triazolam, midazolam por vía oral	El triazolam y midazolam oral son metabolizados en gran parte por CYP3A4. La coadministración de triazolam y midazolam oral con VIEKIRA PAK puede causar grandes aumentos en la concentración de estas benzodiazepinas. Existe un potencial de eventos serios y/o amenaza de la vida tales como sedación incrementada o depresión respiratoria

Advertencias y precauciones

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 08 de 2017 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

Riesgo de Descompensación Hepática y Insuficiencia Hepática en Pacientes con Cirrosis

Descompensación hepática e insuficiencia hepática, incluyendo el trasplante de hígado o muertes, han sido reportados post-comercialización en pacientes tratados con Viekira PAK. La mayoría de los pacientes con estos resultados graves tenían evidencia de cirrosis avanzada antes de iniciar el tratamiento con Viekira Pak. Los casos notificados generalmente ocurrieron dentro de una a cuatro semanas desde el inicio del tratamiento y se caracterizaron por el incremento agudo de los niveles de bilirrubina directa en suero, sin elevaciones de ALT, en asociación con signos clínicos y síntomas de descompensación hepática. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a los fármacos.

Viekira Pak está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C).

Para los pacientes con cirrosis:

- Monitorizar los signos clínicos y síntomas de descompensación hepática (como ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por varices).
- Realizar pruebas de laboratorio hepáticas, incluyendo los niveles de bilirrubina directa, al inicio del tratamiento y durante las primeras 4 semanas del mismo y como se indique clínicamente a partir de entonces.
- Descontinúe Viekira Pak en pacientes que desarrollan evidencia de descompensación hepática.

Incremento del riesgo de elevación de la ALT

Durante los estudios clínicos con Viekira Pak con o sin ribavirina, ocurrieron elevaciones de la ALT hasta más de cinco veces el límite superior normal (LSN) en aproximadamente 1% de todos los pacientes. Las elevaciones de la ALT fueron típicamente asintomáticas, ocurrieron durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y disminuyeron dentro de dos a ocho semanas del inicio con dosis continuas de Viekira Pak con o sin ribavirina.

Estas elevaciones de la ALT fueron significativamente más frecuentes en mujeres que estaban usando medicamentos que contenían etinilestradiol tales como anticonceptivos orales combinados, parches anticonceptivos o anillos vaginales anticonceptivos. Los medicamentos que contengan etinilestradiol deben ser descontinuados antes de iniciar la terapia con Viekira Pak.

Se recomiendan métodos anticonceptivos alternos (p.ej. Anticoncepción con solo progestina o métodos no hormonales) durante la terapia con Viekira Pak. Los medicamentos que contengan etinilestradiol pueden reiniciarse aproximadamente dos semanas después de finalizar el tratamiento con Viekira Pak.

Las mujeres que usaban estrógenos aparte de etinilestradiol, tales como estradiol y estrógenos conjugados usados en la terapia de reemplazo hormonal tuvieron una tasa de elevación de la ALT similar a aquellas que no recibieron ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de pacientes utilizando estos otros estrógenos se recomienda tener precaución con la coadministración de Viekira Pak.

Se deben realizar pruebas hepáticas de laboratorio durante las primeras cuatro semanas tras iniciar el tratamiento y de allí en adelante como se indique clínicamente. Si la ALT se encuentra elevada por encima de los niveles de la línea base, se debe repetir y monitorizar cuidadosamente:

- Se debe instruir a los pacientes para que consulten con su médico inmediatamente si tienen ataques de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náuseas, vómito, ictericia o heces decoloradas.
- Considerar discontinuar Viekira Pak si continuamente los niveles de la ALT permanecen mayores de 10 veces el límite superior normal (LSN)
- Descontinuar Viekira Pak si la elevación de la ALT está acompañada de signos o síntomas de inflamación hepática o incremento de bilirrubina directa, fosfatasa alcalina o INR.

Riesgo asociado al tratamiento en combinación con Ribavirina

Si se administra Viekira Pak con ribavirina, las advertencias y precauciones para ribavirina, en particular la advertencia de evitar el embarazo aplica a este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista completa de advertencias y precauciones para la ribavirina.

Riesgo de Reacciones Adversas o Efecto Terapéutico Reducido Debido a Interacciones Medicamentosas.

El uso concomitante de Viekira Pak y algunos otros medicamentos pueden resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden llevar a:

- Pérdida del efecto terapéutico de Viekira Pak y posible desarrollo de resistencia.
- Posibles reacciones adversas clínicamente importantes por mayor exposición a medicamentos concomitantes o componentes de Viekira Pak.

Ver la tabla 5 para los pasos para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas conocidas o posibles, incluyendo recomendaciones de dosificación. Considerar el potencial de interacción medicamentosa antes y durante la terapia con Viekira Pak; revisar los medicamentos concomitantes durante la terapia con Viekira Pak y monitorizar las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes.

Riesgo de Resistencia al medicamento Inhibidor de la Proteasa del VIH-1 en Pacientes Coinfectados con VHC/VIH-1.

El componente de ritonavir del Viekira Pak es también un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y puede optar por sustituciones asociadas a resistencia del inhibidor de la proteasa del VIH-1.

Cualquier paciente coinfectado con VHC/VIH-1 tratados con Viekira Pak también debería estar bajo un régimen de tratamiento de supresión anti retroviral para reducir el riesgo de resistencia al medicamento inhibidor de la proteasa del VIH-1.

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

Se han reportado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (HBV), algunos de los cuales han ocasionado insuficiencia hepática o muerte, durante el tratamiento con agentes antivirales con acción directa contra el HCV en pacientes coinfectados con HBV y HCV. La reactivación del HBV se caracteriza por un aumento abrupto de la replicación del HBV que se manifiesta como un aumento del nivel de HBV DNA en el suero. En los pacientes en quienes se haya resuelto la infección por HBV (estatus negativo para HBsAg y positivo para anti-HBc) puede producirse reaparición del HBsAg. La reactivación del HBV a menudo es seguida por anomalías en pruebas de la función hepática, a saber, aumento de los niveles de aminotransferasas y/o de bilirrubina.

Se deberá realizar una detección de HBV en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados con HBV y HCV incluyendo a aquellos con infección por HBV en el pasado están en riesgo de reactivación del HBV y deberán por lo tanto ser monitoreados y manejados de conformidad con los lineamientos clínicos actuales.

Uso con Tacrolimus

La administración concomitante de Viekira Pak con tacrolimus sistémico incrementa las concentraciones de tacrolimus mediante inhibición de CYP3A. Se han observado eventos serios y/o amenazantes para la vida con la administración concomitante de Viekira Pak con tacrolimus sistémico.

Evite el uso concomitante de tacrolimus con Viekira Pak a menos que los beneficios superen los riesgos. Si tacrolimus y Viekira Pak se utilizan en forma concomitante, no se deberá administrar tacrolimus en el día en que se inicie el tratamiento con Viekira Pak. Comenzando en el día posterior del inicio del tratamiento con Viekira Pak, reinicie la administración de tacrolimus en una dosis reducida con base en las concentraciones de tacrolimus en la sangre total. La dosis recomendada de tacrolimus es de 0.5 mg cada 7 días.

Las concentraciones de tacrolimus en la sangre total deberán ser monitoreadas al iniciar, y a lo largo de, la administración concomitante con Viekira Pak y la dosis y/o la frecuencia de administración deberán ajustarse según sea necesario. Se deberá monitorear a los

pacientes con frecuencia para detectar cualquier cambio de la función renal o cualquier evento adverso asociado con tacrolimus. Para más instrucciones sobre la posología y la administración de tacrolimus consulte la información para prescripción correspondiente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Controles antes de iniciar el tratamiento con Viekira Pak

Antes de iniciar el tratamiento con Viekira Pak, evaluar las evidencias clínicas y pruebas de laboratorio para descompensación hepática.

Dosis recomendada en adultos

Viekira Pak son tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir en combinación y a dosis fijas, coempacadas con tabletas de dasabuvir.

La dosis oral recomendada de Viekira Pak es de dos tabletas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir una vez al día (en la mañana) y una tableta de dasabuvir dos veces al día (mañana y noche). Tomar Viekira Pak con una comida sin importar el contenido calórico o de grasa.

Viekira Pak se usa en combinación con ribavirina (RBV) en algunas poblaciones de pacientes. Cuando se administra con Viekira Pak, la dosis de RBV recomendada se basa en el peso; 1000 mg/día para sujetos con <75 kg y 1200mg/día para aquellos con ≥ 75 kg, dividido y administrado dos veces al día con comida. Para modificaciones de las dosis de ribavirina, remitirse a la información para prescribir de ribavirina. Para pacientes con co-infección de VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosificación en la tabla 1. Para recomendaciones de dosificación para medicamentos antivirales concomitantes para VIH-1, remitirse a Interacciones medicamentosas (7). La tabla 1 muestra los regímenes de tratamiento de Viekira Pak y la duración basados en la población de pacientes.

Tabla 1. Régimen de tratamiento y duración por población de pacientes (sin tratamiento previo o tratamiento previo con Interferón)

Población de Pacientes	Tratamiento*	Duración
Genotipo 1a, sin cirrosis	VIEKIRA PAK + ribavirina	12 semanas
Genotipo 1a con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	VIEKIRA PAK + ribavirina	24 semanas **
Genotipo 1b con o sin cirrosis compensada (Child-Pugh A)	VIEKIRA PAK	12 semanas Se podrá considerar 8 semanas en los pacientes infectados por el genotipo 1b sin exposición previa a tratamiento y sin fibrosis avanzada o cirrosis
*Nota: seguir las recomendaciones de dosificación del genotipo 1a en pacientes con un subtipo del genotipo 1 desconocido o con infección combinada del genotipo 1. ** Se puede considerar administrar VIEKIRA PAK con ribavirina por 12 semanas para algunos pacientes basado en la historia del tratamiento previo.		

- Para pacientes con co-infección de VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosificación en la tabla arriba.
- En receptores de trasplante hepático con función hepática normal y fibrosis leve (clasificación de 2 o menos en la escala de fibrosis Metavir), la duración recomendada de Viekira Pak con ribavirina es de 24 semanas independientemente del subtipo del genotipo 1 del VHC.

Uso en Receptores de Trasplante hepático

En receptores de trasplante hepático con función hepática normal y fibrosis leve (clasificación de 2 o menos en la escala de fibrosis Metavir), la duración recomendada de Viekira Pak con ribavirina es de 24 semanas, independientemente del subtipo del genotipo 1 del VHC. Cuando se administra Viekira Pak con inhibidores de la calcineurina en receptores de trasplante hepático, se requiere ajuste de la dosificación de los inhibidores de la calcineurina.

Disfunción Hepática

Viekira Pak está contraindicado en pacientes con disfunción hepática moderada a severa (Child-Pugh B y C).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Viekira Pak está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C), debido al riesgo de toxicidad potencial.
- Si Viekira Pak se administra con ribavirina, las contraindicaciones para ribavirina también aplican para este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista de contraindicaciones para ribavirina.
- Viekira Pak está contraindicado:

- o Con medicamentos que sean altamente dependientes de CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones elevadas en plasma estén asociadas con eventos serios y/o que amenacen la vida.
- o Con medicamentos que sean fuertes inductores de CYP3A y CYP2C8 y que puedan llevar a una eficacia reducida de Viekira Pak.
- o Con medicamentos que sean inhibidores de CYP2C8 y que puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y el riesgo de prolongación del QT.

En pacientes con hipersensibilidad conocida a ritonavir (p.ej. Necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson)

La tabla 2 lista los medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak

Tabla 2. Medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
Antagonistas de Adrenoreceptores Alfa-1	Alfuzosina HCL	Potencial de hipertensión
Anti-angina	Ranolazina	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales.
Antiarrítmico	Dronedarona	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Las exposiciones de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir pueden disminuir y provocar una posible pérdida de la actividad terapéutica de VIEKIRA PAK.
Anti-gota	Colchicina	Posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática.
Agentes Antihiperlipidémicos	Gemfibrozilo	El incremento en 10 veces de los niveles de dasabuvir, lo que puede incrementar el riesgo de un QT prolongado.
Antimicobacterianos	Rifampicina	Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK
Antipsicótico	Lurasidona Pimozida	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales.

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
		Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas
Derivados Ergóticos	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	La toxicidad ergótica aguda caracterizada por vaso espasmo e isquemia tisular se ha asociado con la coadministración de ritonavir y ergonovina, ergotamina, dihidroergotamina o metilergonovina
Productos que contienen etinil estradiol	Medicamentos que contienen etinil estradiol tales como anticonceptivos orales combinados	Potencial elevación de la ALT
Productos Herbales	Hierba de san Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Potencial miopatía incluyendo rabiomiolisis.
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa	Efavirenz	La coadministración de regímenes a base de efavirenz con paritaprevir, ritonavir más dasabuvir fue mal tolerado y resultó en elevación de las enzimas hepáticas.
Inhibidores de la Fosfodiesterasa-5 (PDE5)	Sildenafil cuando se dosifica como Revatio para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP)	Hay un alto potencial de eventos adversos asociados al sildenafil tales como alteración visual, hipotensión, priapismo y síncope.
Sedativos / Hipnóticos	Triazolam, midazolam por vía oral	El triazolam y midazolam oral son metabolizados en gran parte por CYP3A4. La coadministración de triazolam y midazolam oral con VIEKIRA PAK puede causar grandes aumentos en la concentración de estas benzodiazepinas. Existe un potencial de eventos serios y/o amenaza de la vida tales como sedación incrementada o depresión respiratoria

Advertencias y precauciones

Riesgo de Descompensación Hepática y Insuficiencia Hepática en Pacientes con Cirrosis

Descompensación hepática e insuficiencia hepática, incluyendo el trasplante de hígado o muertes, han sido reportados post-comercialización en pacientes tratados con Viekira PAK. La mayoría de los pacientes con estos resultados graves tenían evidencia de cirrosis avanzada antes de iniciar el tratamiento con Viekira

Pak. Los casos notificados generalmente ocurrieron dentro de una a cuatro semanas desde el inicio del tratamiento y se caracterizaron por el incremento agudo de los niveles de bilirrubina directa en suero, sin elevaciones de ALT, en asociación con signos clínicos y síntomas de descompensación hepática. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a los fármacos.

Viekira Pak está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C).

Para los pacientes con cirrosis:

- Monitorizar los signos clínicos y síntomas de descompensación hepática (como ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por varices).
- Realizar pruebas de laboratorio hepáticas, incluyendo los niveles de bilirrubina directa, al inicio del tratamiento y durante las primeras 4 semanas del mismo y como se indique clínicamente a partir de entonces.
- Descontinúe Viekira Pak en pacientes que desarrollan evidencia de descompensación hepática.

Incremento del riesgo de elevación de la ALT

Durante los estudios clínicos con Viekira Pak con o sin ribavirina, ocurrieron elevaciones de la ALT hasta más de cinco veces el límite superior normal (LSN) en aproximadamente 1% de todos los pacientes. Las elevaciones de la ALT fueron típicamente asintomáticas, ocurrieron durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y disminuyeron dentro de dos a ocho semanas del inicio con dosis continuas de Viekira Pak con o sin ribavirina.

Estas elevaciones de la ALT fueron significativamente más frecuentes en mujeres que estaban usando medicamentos que contenían etinilestradiol tales como anticonceptivos orales combinados, parches anticonceptivos o anillos vaginales anticonceptivos. Los medicamentos que contengan etinilestradiol deben ser descontinuados antes de iniciar la terapia con Viekira Pak.

Se recomiendan métodos anticonceptivos alternos (p.ej. Anticoncepción con solo progestina o métodos no hormonales) durante la terapia con Viekira Pak. Los medicamentos que contengan etinilestradiol pueden reiniciarse aproximadamente dos semanas después de finalizar el tratamiento con Viekira Pak.

Las mujeres que usaban estrógenos aparte de etinilestradiol, tales como estradiol y estrógenos conjugados usados en la terapia de reemplazo hormonal tuvieron una tasa de elevación de la ALT similar a aquellas que no recibieron ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de pacientes utilizando estos otros

estrógenos se recomienda tener precaución con la coadministración de Viekira Pak.

Se deben realizar pruebas hepáticas de laboratorio durante las primeras cuatro semanas tras iniciar el tratamiento y de allí en adelante como se indique clínicamente. Si la ALT se encuentra elevada por encima de los niveles de la línea base, se debe repetir y monitorizar cuidadosamente:

- Se debe instruir a los pacientes para que consulten con su médico inmediatamente si tienen ataques de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náuseas, vómito, ictericia o heces decoloradas.
- Considerar discontinuar Viekira Pak si continuamente los niveles de la ALT permanecen mayores de 10 veces el límite superior normal (LSN)
- Discontinuar Viekira Pak si la elevación de la ALT está acompañada de signos o síntomas de inflamación hepática o incremento de bilirrubina directa, fosfatasa alcalina o INR.

Riesgo asociado al tratamiento en combinación con Ribavirina

Si se administra Viekira Pak con ribavirina, las advertencias y precauciones para ribavirina, en particular la advertencia de evitar el embarazo aplica a este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista completa de advertencias y precauciones para la ribavirina.

Riesgo de presentar interacción con el uso concomitante de los antagonistas de la vitamina K con posibles cambios en el INR.

Monitorear el INR de manera periódica, durante el tratamiento de la hepatitis C crónica con antivirales de acción directa en pacientes que también reciben antagonistas de la vitamina K, debido a los posibles cambios en la función hepática durante el tratamiento.

Riesgo de Reacciones Adversas o Efecto Terapéutico Reducido Debido a Interacciones Medicamentosas.

El uso concomitante de Viekira Pak y algunos otros medicamentos pueden resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden llevar a:

- Pérdida del efecto terapéutico de Viekira Pak y posible desarrollo de resistencia.
- Posibles reacciones adversas clínicamente importantes por mayor exposición a medicamentos concomitantes o componentes de Viekira Pak.

Ver la tabla 5 para los pasos para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas conocidas o posibles, incluyendo recomendaciones de

dosificación. Considerar el potencial de interacción medicamentosa antes y durante la terapia con Viekira Pak; revisar los medicamentos concomitantes durante la terapia con Viekira Pak y monitorizar las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes.

Riesgo de Resistencia al medicamento Inhibidor de la Proteasa del VIH-1 en Pacientes Coinfectados con VHC/VIH-1.

El componente de ritonavir del Viekira Pak es también un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y puede optar por sustituciones asociadas a resistencia del inhibidor de la proteasa del VIH-1.

Cualquier paciente coinfectado con VHC/VIH-1 tratados con Viekira Pak también debería estar bajo un régimen de tratamiento de supresión anti retroviral para reducir el riesgo de resistencia al medicamento inhibidor de la proteasa del VIH-1.

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

Se han reportado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (HBV), algunos de los cuales han ocasionado insuficiencia hepática o muerte, durante el tratamiento con agentes antivirales con acción directa contra el HCV en pacientes coinfectados con HBV y HCV. La reactivación del HBV se caracteriza por un aumento abrupto de la replicación del HBV que se manifiesta como un aumento del nivel de HBV DNA en el suero. En los pacientes en quienes se haya resuelto la infección por HBV (estatus negativo para HBsAg y positivo para anti-HBc) puede producirse reaparición del HBsAg. La reactivación del HBV a menudo es seguida por anomalías en pruebas de la función hepática, a saber, aumento de los niveles de aminotransferasas y/o de bilirrubina.

Se deberá realizar una detección de HBV en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados con HBV y HCV incluyendo a aquellos con infección por HBV en el pasado están en riesgo de reactivación del HBV y deberán por lo tanto ser monitoreados y manejados de conformidad con los lineamientos clínicos actuales.

Uso con Tacrolimus

La administración concomitante de Viekira Pak con tacrolimus sistémico incrementa las concentraciones de tacrolimus mediante inhibición de CYP3A. Se han observado eventos serios y/o amenazantes para la vida con la administración concomitante de Viekira Pak con tacrolimus sistémico.

Evite el uso concomitante de tacrolimus con Viekira Pak a menos que los beneficios superen los riesgos. Si tacrolimus y Viekira Pak se utilizan en forma concomitante, no se deberá administrar tacrolimus en el día en que se inicie el

tratamiento con Viekira Pak. Comenzando en el día posterior del inicio del tratamiento con Viekira Pak, reinicie la administración de tacrolimus en una dosis reducida con base en las concentraciones de tacrolimus en la sangre total. La dosis recomendada de tacrolimus es de 0.5 mg cada 7 días.

Las concentraciones de tacrolimus en la sangre total deberán ser monitoreadas al iniciar, y a lo largo de, la administración concomitante con Viekira Pak y la dosis y/o la frecuencia de administración deberán ajustarse según sea necesario. Se deberá monitorear a los pacientes con frecuencia para detectar cualquier cambio de la función renal o cualquier evento adverso asociado con tacrolimus. Para más instrucciones sobre la posología y la administración de tacrolimus consulte la información para prescripción correspondiente.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.6 AMOXIL JUNIOR

Expediente : 19973956
 Radicado : 2016188278
 Fecha : 26/12/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada 100mL contiene 14g de Amoxicilina Anhidra

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión Oral

Indicaciones: Se debe usar amoxil/amoxal de acuerdo con las guías locales oficiales de prescripción de antibióticos y datos locales de susceptibilidad.

Amoxil® es un antibiótico de amplio espectro que se indica en el tratamiento de las infecciones de origen bacteriano que se presentan comúnmente, como:

Infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., infecciones de oídos, nariz y garganta, otitis media.

Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.

Infecciones gastrointestinales, p.ej., fiebre tifoidea y paratifoidea.

Infecciones genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis, bacteriuria en el embarazo, aborto séptico, septicemia puerperal.

Otras infecciones incluyendo borreliosis (*Borrelia burgdorferi*) (enfermedad de Lyme).

Infecciones cutáneas y de las partes blandas.

Infecciones biliares.

Infecciones en los huesos.

Infecciones pélvicas.

Gonorrea (cepas no productoras de penicilinas).

Septicemia.

Endocarditis.

Meningitis.

Peritonitis.

Abscesos dentales (como complemento del tratamiento quirúrgico).

Erradicación de las cepas de *Helicobacter pylori* en los casos de úlcera péptica (duodenal y gástrica).

Las infecciones como septicemia, endocarditis y meningitis, ocasionadas por microorganismos sensibles, deben tratarse inicialmente con dosis elevadas de terapia administrada vía parenteral y, cuando sea adecuado, en combinación con otro antibiótico.

Profilaxis de endocarditis: la formulación amoxil puede emplearse en la prevención de bacteriemia asociada con intervenciones quirúrgicas, como extracción dental, en pacientes en riesgo de desarrollar endocarditis.

Contraindicaciones: La amoxicilina es una penicilina, por lo que no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos (p.ej., penicilinas, cefalosporinas).

Advertencias y precauciones:

Antes de iniciar la terapia con amoxil®, debe investigarse cuidadosamente lo referente a posibles reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas.

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves, y ocasionalmente mortales (anafilactoides), en pacientes bajo terapia con penicilina. Es más probable que estas reacciones se presenten en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos. Si ocurre una reacción alérgica, se debe discontinuar la amoxicilina e instituir una alternativa terapéutica apropiada. Las reacciones anafilácticas graves pueden requerir tratamiento inmediato de emergencia con adrenalina. También

puede requerirse oxígeno, corticoesteroides intravenosos y manejo de las vías aéreas, incluyendo intubación.

Si se sospecha mononucleosis infecciosa, debe evitarse el uso de amoxicilina, ya que se ha asociado éste trastorno con la ocurrencia de exantemas morbiliformes después de utilizar amoxicilina.

En ocasiones, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente.

Se debe ajustar la dosificación en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

En aquellos pacientes con un gasto urinario reducido, en muy raras ocasiones se ha observado cristaluria, predominantemente cuando se administra terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingestión de líquidos y un gasto urinario adecuados, con el propósito de reducir la posibilidad de cristaluria por amoxicilina.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protrombina (incremento en inr) en pacientes que reciben amoxil® y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Las suspensiones amoxil® contienen benzoato de sodio el cual es un ligero irritante para la piel, ojos, y mucosas. Puede aumentar el riesgo de ictericia en recién nacidos.

Las suspensiones amoxil® pueden contener aspartame el cual es una fuente de fenilalanina y debe usarse con precaución en pacientes con fenilcetonuria.

Las suspensiones amoxil® pueden contener sorbitol. Si su doctor le ha dicho que tienen intolerancia a algunos azúcares, pregunte a su médico antes de tomar este producto.

Embarazo y lactancia:

- embarazo:

No se ha podido establecer el uso seguro de este medicamento durante el embarazo humano mediante estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Se han realizado estudios de reproducción en ratones y ratas, a dosis de hasta 10 veces superiores a la dosis humana; estos estudios no han revelado indicios de deterioro en la fertilidad ni de daño fetal ocasionados por la amoxicilina. Amoxil® puede emplearse durante el embarazo cuando los beneficios potenciales exceden los riesgos potenciales asociados con el tratamiento.

- lactancia:

Amoxil® puede administrarse durante la lactancia. A excepción del riesgo de sensibilización que se asocia con la excreción de cantidades muy reducidas de amoxicilina en la leche materna, no existen efectos perjudiciales conocidos para el lactante.

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

- Modificación de dosificación.
- Inserto versión GDS28/IPI10 (2 Junio de 2016)
- Información para prescribir versión GDS28/IPI10 (2 Junio de 2016)

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

Depende de la edad, ruta de administración, peso y función renal del paciente, así como de la severidad de la infección y la sensibilidad del patógeno.

La información de dosificación esta proporcionada como el total de la dosis diaria, la cual es administrada en dosis divididas. El régimen más común es 3 veces por día. El tratamiento debería ser continuado por 48 a 72 horas luego del tiempo en el que se ha obtenido una respuesta clínica. Se recomienda por lo menos que un tratamiento de 10 días sea dado para cualquier infección causada por Streptococcus Beta hemolíticos para prevenir la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

La absorción de la amoxicilina no es afectada significativamente con la toma de alimentos.

Aunque la amoxicilina posee las características de baja toxicidad del grupo de los antibióticos penicínicos, una evaluación periódica del funcionamiento de los órganos, incluyendo, funciones renales, hepáticas y hematopoyéticas es recomendado durante la terapia prolongada.

Poblaciones

- Adultos y niños de más de 40 kg

En total la dosis diaria es de 750 mg a 3 g administrados en dosis divididas.
La dosis oral máxima recomendada es e 6g/día en dosis divididas.

Enfermedad de lime: 4g/día en eritema crónico migratorio aislado, y 6g/día en el caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.

Erradicación de H. Pylori: 750 mg a 1 g dos veces al día en combinación con un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo omeprazol, lanzoprazol) y otro antibiótico (por ejemplo claritromicina, metronidazol) por 7 días.

- Niños de menos de 40 Kg:
20 a 50mg/kg/día en dosis divididas.
La dosis máxima recomendada: 150 mg/kg/día en dosis divididas.
- Enfermedad de lime: 25 a 50 mg/kg/día en eritema crónico migratorio aislado y 100 mg/kg/día en caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.
- Otitis aguda media: 750 mg dos veces al día por 2 días puede ser usado como una forma alternativa de tratamiento.

Ancianos

No se requieren ajustes para ancianos a menos que haya evidencia de enfermedad renal severa.

- Pacientes con insuficiencia renal:
Los pacientes que padecen insuficiencia renal experimentarán una demora en la excreción del antibiótico y, dependiendo del grado de disfunción, es posible que se requiera reducir la dosificación total diaria, de acuerdo con el siguiente esquema:

GFR (ml/min)	Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg#
Mayor a 30	No se requiere ajuste	No se requiere ajuste

10 a 30	Máximo de 500 mg dos veces al día	15 mg/kg dado dos veces al día (máximo de 500 mg/ dos veces al día)
Menos de 10	Máximo de 500 mg/día	15 mg/kg dado como una dosis diaria sencilla (máximo de 500 mg)

En la mayoría de los casos, se prefiere la terapia parenteral.

Pacientes que reciben diálisis peritoneal:

Máximo 500 mg/día de amoxicilina. La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min). La amoxicilina no se elimina mediante diálisis peritoneal.

Pacientes que reciben hemodiálisis:

La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min).

La amoxicilina se elimina de la circulación mediante hemodiálisis. Por tanto, es posible administrar 1 dosis adicional (500 mg en adultos ó 15 mg/kg en niños con pesos corporales inferiores a 40 kg) durante la diálisis y al final de cada diálisis.

Profilaxis de endocarditis:

Se deben tener en consideración las guías oficiales y/o formularios hospitalarios y dentales.

Condición	Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg
-----------	---------------------------------	-------------------------

Intervenciones dentales: En pacientes con el riesgo más alto de endocarditis infecciosa que requieren manipulación gingival o región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa oral.	Pacientes que no reciben anestesia general.	2 g en dosis única oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.	50 mg/kg en dosis única oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.
---	---	---	--

Condición	Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg	
Intervenciones dentales: En pacientes con el riesgo más alto de endocarditis infecciosa que requieren manipulación gingival o región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa oral.	Pacientes que reciben anestesia general: los antibióticos orales no son apropiados.	2 g en dosis IV única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.	50 mg/kg en dosis IV única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

La terapia parenteral se indica cuando la administración oral es inadecuada o no puede practicarse y, particularmente, en el tratamiento urgente de infecciones severas.

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

interesado debe sustentar con estudios clínicos la dosis propuesta en lo referente al esquema alternativo para el manejo de la otitis media aguda de 750 mg dos veces al día por dos días (folio 18).

3.1.9.7 REVOLADE® Tabletas 50mg

Expediente : 20019264
 Radicado : 2016056328 / 2016189568
 Fecha : 28/04/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
 Cada tableta recubierta contiene 50mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade® está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral C (HCV, por sus siglas en inglés) que cursen con trombocitopenia para:

- Permitir el inicio de la terapia basada en interferón
- Optimizar la terapia basada en interferón.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo. Lactancia. No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.

Precauciones y advertencias:

No se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de revolade® para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos (MDS).

Vigilancia hepática: la administración de revolade puede ocasionar anomalías hepáticas de laboratorio. En estudios clínicos en ITP crónica realizados con

revolade[®], se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

En general, estos hallazgos fueron leves (de grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios en ITP crónica controlados con placebo, se reportaron eventos adversos de incrementos en las concentraciones de ALT en 5.7 % y 4.0 % de los pacientes tratados con revolade[®] y placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV, se reportaron valores de ALT o AST > 3 x ULN en 34 % y 38 % de los grupos con revolade[®] y placebo respectivamente. La administración de revolade[®] en combinación con terapia con peg-interferon/ribavirina se asocia con hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se reportó bilirrubina total = 1.5 x ULN en 76 % y 50 % en los grupos con revolade[®] y placebo respectivamente.

Cuantifique las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con revolade[®], cada 2 semanas durante la fase de ajuste posológico, y de manera mensual después de establecer una dosis estable. Si la bilirrubina está elevada, lleve a cabo el fraccionamiento. Evalúe los resultados anormales de las pruebas hepáticas séricas con pruebas repetidas dentro de 3 a 5 días. Si se confirma la presencia de anomalías, vigile las pruebas hepáticas séricas hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n), estabilice(n) o regrese(n) a sus niveles basales. Suspnda la administración de revolade[®] si se producen incrementos en las concentraciones de ALT (³ 3x el límite superior del valor normal [ULN]) en pacientes con funcionamiento hepático normal o en pacientes con elevaciones de transaminasas = 3 x la basal antes del tratamiento y: sean progresivos, o sean persistentes durante = 4 semanas, o, estén acompañados por un incremento en las concentraciones de bilirrubina directa, o estén acompañados por síntomas clínicos de lesión en el hígado o indicios de descompensación hepática.

Tenga precaución al administrar revolade[®] a pacientes con enfermedades hepáticas. En ITP crónica utilice una dosis inicial más baja de revolade[®] cuando lo administre revolade[®] a pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática).

Descompensación hepática (uso con interferón): los pacientes HCV crónicos con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática, algunos con desenlace fatal, cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV donde revolade[®] fue usado como necesario para lograr el recuento plaquetario requerida para recibir tratamiento antiviral, se reportaron hallazgos sugestivos de descompensación hepática más frecuentemente en el brazo con revolade (13 %) que en el brazo placebo (7 %). Pacientes con niveles bajos de albumina (< 3.5 g/dl) o valor basal = 10 del modelo para enfermedad hepática en estadio final (END-

STAGE LIVER DISEASE - MELD por sus siglas en inglés) tuvieron un mayor riesgo de descompensación hepática. Pacientes con estas características deben ser monitoreados estrechamente para signos y síntomas de descompensación hepática. Refiérase a la respectiva información para la prescripción de interferón para ver los criterios de discontinuación. Revolade debe suspenderse si el tratamiento antiviral es discontinuado por descompensación hepática.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas: los recuentos plaquetarios superiores al intervalo normal representan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En estudios clínicos en ITP realizados con revolade®, se observaron eventos tromboembólicos en pacientes con recuentos plaquetarios bajos y normales.

Debe tenerse precaución cuando se administre revolade® a pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo conocidos (p.ej., factor v de leiden, deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido). La cuenta de plaquetas debe monitorearse estrechamente y tomar en consideración el reducir la dosis o la discontinuación de revolade® si excede los niveles objetivo.

En estudios de ITP, se observaron 21 eventos tromboembólicos/trombóticos el 17 de 446 sujetos (3.8 %). Los eventos tromboembólicos (tee por sus siglas en inglés) incluyeron: embolia que incluyó embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de prind (prolongada deficiencia neurológica isquémica reversible).

No debe usarse revolade® en pacientes con insuficiencia hepática (puntuación = 5 de la escala child-pugh) a menos que los beneficios esperados superen a los riesgos identificados de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre revolade a pacientes con insuficiencia hepática.

En 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento a base de interferón, 31 de 955 sujetos (3 %) tratados con revolade® experimentaron TEE (3 %) y 5 de 484 sujetos (1 %) en el grupo placebo experimentaron tees. La trombosis venosa portal fue el TEE más común en ambos grupos de tratamiento (1 % de pacientes tratados con revolade® versus < 1 % con placebo). No se observó relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y el evento de TEE. La mayoría de los TEES se resolvieron y no llevaron a la discontinuación del tratamiento antiviral.

En un estudio controlado, realizado en pacientes trombocitopénicos con hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) que fueron sometidos a procedimientos invasivos programados, hubo un mayor riesgo de desarrollar trombosis de vena portal en pacientes tratados con 75 mg de revolade® una vez al día durante 14 días. Seis de 143

(4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron revolade® eltrombopag experimentaron eventos tromboembólicos (todos del sistema venoso portal), y dos de 145 (1%) sujetos del grupo placebo experimentaron eventos tromboembólicos (uno del sistema venoso portal y un infarto al miocardio). Cinco sujetos tratados con revolade® eltrombopag con un TEE experimentaron el evento en el lapso de 14 días después de completar la dosificación de revolade eltrombopag, y con un conteo plaquetario superior a 200,000 μ L.

Revolade® no está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica en preparación para procedimientos invasivos.

Hemorragia después de suspender la administración de revolade®: después de suspender el tratamiento con revolade®, en la mayoría de los pacientes los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias y, en algunos casos, podría ocasionar hemorragias. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con revolade®.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de desarrollar fibrosis medular: los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO), incluyendo revolade, son capaces de incrementar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina dentro de la médula ósea.

Antes de iniciar el tratamiento con revolade®, examine estrechamente el estudio citológico de sangre periférica para establecer un nivel basal de anomalías en la morfología celular. Una vez que se identifique una dosis estable de revolade®, realice un hemograma completo (CBC) con fórmula leucocítica (WBC) de manera mensual. Si se observan células inmaduras o displásicas, examine los estudios citológicos de sangre periférica en cuanto a nuevas anomalías morfológicas o agravamiento de las ya existentes (p.ej., eritrocitos deformes en forma de gota (teardrop) y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas, un agravamiento de las ya existentes o citopenia(s), suspenda el tratamiento con revolade® y contemple una biopsia de médula ósea, incluyendo tinción para detectar fibrosis.

Malignidades y progresión de las malignidades: existe una preocupación teórica que consiste en que los antagonistas del tpo?r son capaces de estimular la progresión de las malignidades hematológicas existentes, como los MDS. A lo largo de los estudios clínicos realizados en ITP (n = 493), no se demostró diferencia alguna en la incidencia de las malignidades o malignidades hematológicas entre los pacientes tratados con placebo y revolade®. Esto es consistente con la información derivada de investigación no clínica, donde no se ha demostrado proliferación celular maligna tras la co-incubación de revolade con líneas celulares de MDS, líneas celulares de leucemia múltiple y líneas celulares de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmones).

Cataratas: se observaron cataratas en estudios toxicológicos de revolade® realizados en roedores. Se desconoce la pertinencia clínica de este hallazgo. Se recomienda una vigilancia periódica de los pacientes para descartar la formación de cataratas.

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento basado en interferón (n = 1439), se reportó progresión de catarata (s) preexistente (s) o casos nuevos de cataratas en 8 % en el grupo de revolade® y 5 % del grupo placebo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012905, emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.9.5., con el fin de soportar la inclusión de la población pediátrica preparada por el equipo médico global y local y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación y grupo etario.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016 (v. SAA)
- Declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016 (v. SAA)

Adicionalmente desisten del inserto y declaración sucinta radicados mediante radicado No. 2016056328 referencia No. 2016-PS/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016 (v. IPTI), ya que solicitan que queden aprobados el inserto y la declaración sucinta allegados por medio del radicado No. 2016137873, referencia No. 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016 (v. SAA), que incluye la indicación en Anemia Aplásica severa, que cuenta con concepto positivo de la Sala.

Nueva dosificación y grupo etario:

El esquema posológico del eltrombopag debe individualizarse en función del recuento de plaquetas del paciente.

El eltrombopag debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc).

El eltrombopag puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio.

Trombocitopenia inmunitaria (idiopática) crónica

Se debe utilizar la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar el eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes pediátricos de 1 a 5 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg en días alternos.

Supervisión y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con eltrombopag, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 1. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que la cifra de plaquetas se estabilice ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con PTI

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μl después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día.#

$\geq 200.000/\mu\text{l}$ $\leq 400.000/\mu\text{l}$	a	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
$> 400.000/\mu\text{l}$		<p>Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana.</p> <p>Una vez que el recuento de plaquetas sea $< 150.000/\mu\text{l}$, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*</p>

- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.
- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Por lo general, la dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos o disminuciones de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de eltrombopag, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. Hay que esperar al menos dos semanas para observar el efecto del ajuste de la dosis en el recuento de plaquetas del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se esperará tres semanas antes de aumentar la dosis.

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de cuatro semanas de tratamiento con 75 mg de eltrombopag una vez al día el recuento de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (HCV)

Cuando se administre eltrombopag en combinación con antivirales, se debe consultar los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información general para la prescripción.

Se utilizará la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumenta habitualmente en la primera semana de tratamiento.

Adultos

Esquema posológico inicial

La dosis inicial de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Supervisión y ajuste de la dosis

La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral. Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de eltrombopag según sea necesario para evitar reducir la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de eltrombopag una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón alfa o ribavirina en la información general para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de eltrombopag durante el tratamiento antiviral en pacientes con infección por el HCV

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
-----------------------	--------------------------------

< 50.000/ μ l después de al menos dos semanas de tratamiento		Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
\geq 200.000/ μ l \leq 400.000/ μ l	a	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400.000/ μ l		Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/ μ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el HCV de genotipo 1, 4 o 6 que no alcancen una respuesta virológica en la semana 12, se debe valorar la posibilidad de suspender el tratamiento con eltrombopag independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si después de 24 semanas de tratamiento sigue siendo detectable el ARN del HCV, se suspenderá el tratamiento con eltrombopag.

La administración de eltrombopag deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática.

Niños

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en niños con infección crónica por el HCV.

Otras poblaciones (todas las indicaciones terapéuticas)

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre la administración de eltrombopag a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos del eltrombopag no se observaron diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes \geq 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes,

aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión.

Si se considera imprescindible utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar tres semanas antes de aumentar la dosis de eltrombopag.

La dosis inicial de eltrombopag en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica tratados con eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo

del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces el límite superior del intervalo normal (3 x LSN) en el 4,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST ≥ 3 x LSN en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se establezcan o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT ≥ 3 x LSN en pacientes con función hepática normal o ≥ 3 x valor inicial (o >5 x LSN, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

- Progresivo, o
- Persiste durante al menos cuatro semanas, o
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o
- Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el

grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/l) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones tromboticas o tromboembolicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones tromboticas o tromboembolicas. En los ensayos clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembolicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos tromboticos o tromboembolicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200.000/ μ l.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI (n = 493) o infección por el HCV (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad:

Fecundidad

En ratas, la administración de dosis de eltrombopag equivalentes al doble y al triple, respectivamente, de la exposición clínica humana determinada mediante el AUC no afectó la fecundidad de machos y hembras.

Embarazo

En estudios en ratas y conejos gestantes, el eltrombopag no fue teratógeno, pero causó una baja incidencia de costillas cervicales (malformación fetal) y una disminución del peso fetal con dosis que fueron tóxicas para la madre.

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto que pueda tener el eltrombopag en el embarazo humano. El eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el eltrombopag pasa a la leche humana. El eltrombopag solo debe utilizarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el lactante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.9.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación y grupo etario.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Inserto versión 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016 (v. SAA). allegados por medio del radicado No. 2016137873**
- **Declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016 (v. SAA). allegados por medio del radicado No. 2016137873**

Nueva dosificación y grupo etario:

El esquema posológico del eltrombopag debe individualizarse en función del recuento de plaquetas del paciente.

El eltrombopag debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc).

El eltrombopag puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio.

Trombocitopenia inmunitaria (idiopática) crónica

Se debe utilizar la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar el eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes pediátricos de 1 a 5 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg en días alternos.

Supervisión y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con eltrombopag, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 1. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que la cifra de plaquetas se estabilice ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con PTI

Recuento de plaquetas	de	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μ l	después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día.#
\geq 200.000/ μ l	a	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
\leq 400.000/ μ l		
> 400.000/ μ l		<p>Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana.</p> <p>Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/μl, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*</p>

- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.
- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Por lo general, la dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos o disminuciones de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de eltrombopag, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. Hay que esperar al menos dos semanas para observar el efecto del ajuste de la dosis en el recuento de plaquetas del paciente antes de considerar un nuevo aumento de

la dosis. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se esperará tres semanas antes de aumentar la dosis.

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de cuatro semanas de tratamiento con 75 mg de eltrombopag una vez al día el recuento de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (HCV)

Cuando se administre eltrombopag en combinación con antivirales, se debe consultar los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información general para la prescripción.

Se utilizará la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumenta habitualmente en la primera semana de tratamiento.

Adultos

Esquema posológico inicial

La dosis inicial de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Supervisión y ajuste de la dosis

La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral. Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de eltrombopag según sea necesario para evitar reducir la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de eltrombopag una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón alfa o ribavirina en la información general para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de eltrombopag durante el tratamiento antiviral en pacientes con infección por el HCV

Recuento de plaquetas	de	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μ l	después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
\geq 200.000/ μ l	a	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
\leq 400.000/ μ l		
> 400.000/ μ l		Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/ μ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el HCV de genotipo 1, 4 o 6 que no alcancen una respuesta virológica en la semana 12, se debe valorar la posibilidad de suspender el tratamiento con eltrombopag independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si después de 24 semanas de tratamiento sigue siendo detectable el ARN del HCV, se suspenderá el tratamiento con eltrombopag.

La administración de eltrombopag deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática.

Niños

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en niños con infección crónica por el HCV.

Otras poblaciones (todas las indicaciones terapéuticas)

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre la administración de eltrombopag a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos del eltrombopag no se observaron diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión.

Si se considera imprescindible utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar tres semanas antes de aumentar la dosis de eltrombopag.

La dosis inicial de eltrombopag en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal.

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica tratados con eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces el límite superior del intervalo normal (3 x LSN) en el 4,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST ≥ 3 x LSN en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se establezcan o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT ≥ 3 x LSN en pacientes con función hepática normal o ≥ 3 x valor inicial (o >5 x LSN, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

- Progresivo, o
- Persiste durante al menos cuatro semanas, o
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o
- Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia (< 3,5 g/l) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica ($n = 288$, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{l}$.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI ($n = 493$) o infección por el HCV ($n = 1439$) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias

malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad:

Fecundidad

En ratas, la administración de dosis de eltrombopag equivalentes al doble y al triple, respectivamente, de la exposición clínica humana determinada mediante el AUC no afectó la fecundidad de machos y hembras.

Embarazo

En estudios en ratas y conejos gestantes, el eltrombopag no fue teratógeno, pero causó una baja incidencia de costillas cervicales (malformación fetal) y una disminución del peso fetal con dosis que fueron tóxicas para la madre.

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto que pueda tener el eltrombopag en el embarazo humano. El eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el eltrombopag pasa a la leche humana. El eltrombopag solo debe utilizarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el lactante.

3.1.9.8 DAXAS

Expediente : 20050756
 Radicado : 2016054842
 Fecha : 12/01/2017

Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mcg de Roflumilast

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con EPOC moderado y severo asociado a bronquitis crónica e historia de exacerbaciones frecuentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, uso concomitante con teofilina, embarazo y lactancia, intolerancia a la galactosa o en pacientes con deficiencia parcial o total a la lactasa.

Precauciones y advertencias: no debe ser utilizado como medicamento de rescate en el alivio de broncoespasmo, pacientes con infecciones latentes, insuficiencia cardíaca congestiva crónica, pacientes con pérdida de peso, enfermedades inmunológicas (incluyendo infección con VIH), cáncer, uso de inmunosupresores, trastornos psiquiátricos con depresión y tendencia al suicidio, trastornos gastrointestinales sin definición diagnóstica.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de advertencias y precauciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión EU SmPC Enero 2016

Nueva dosificación:

Dosis y vía de administración

Posología

La dosis recomendada es de 500 microgramos (un comprimido) de roflumilast una vez al día.

Puede ser preciso tomar Daxas durante varias semanas para alcanzar su efecto. Daxas se ha estudiado en ensayos clínicos de hasta un año de duración.

Población especial

Edad avanzada

No requiere de ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

No requiere de ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

Los datos clínicos con Daxas en pacientes con insuficiencia hepática leve de clase A según la escala Child-Pugh no son suficientes para recomendar un ajuste de dosis y por ello se debe utilizar Daxas con precaución en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave de clase B o C según la escala Child-Pugh no deben tomar Daxas

Población pediátrica

El uso de Daxas en población pediátrica no es relevante (menores de 18 años) en la indicación de EPOC.

Vía de administración Oral.

El comprimido se deberá ingerir acompañado de agua y siempre a la misma hora. El comprimido se podrá tomar con o sin alimentos.

Nuevas advertencias y precauciones especiales de empleo:

Medicamento de rescate

Daxas no está indicado como medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos.

Pérdida de peso

En los estudios de un año de duración (M2-124, M2-125), se observó una pérdida de peso más frecuente en pacientes tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo. A los tres meses de interrumpir el tratamiento con roflumilast, la mayoría de los pacientes recuperaron el peso perdido.

En pacientes con peso inferior a lo normal se deberá comprobar su peso en cada visita. Se aconseja a los pacientes una revisión regular del peso. En caso de una pérdida de peso clínicamente relevante y sin explicación se deberá interrumpir la ingesta de roflumilast y se realizará un seguimiento del peso del paciente.

Condiciones clínicas especiales

Debido a la falta de experiencia, no se deberá iniciar el tratamiento con roflumilast o se deberá interrumpir el tratamiento actual con roflumilast en el caso de pacientes con enfermedades inmunológicas graves (ej. infección por VIH, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva), enfermedades infecciosas

agudas y graves, pacientes oncológicos (excepto los pacientes con carcinoma de células basales), o pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores (ej.: Metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticoides orales tomados durante un tiempo prolongado; excepto los corticosteroides sistémicos de acción corta). La experiencia en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, infección viral por herpes y herpes zoster es limitada.

No se ha estudiado su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (grados 3 y 4 según la NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en este tipo de pacientes.”

Trastornos psiquiátricos

El uso de roflumilast está asociado con un incremento en el riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión. Se han observado casos raros de ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio, en pacientes con o sin un historial de depresión, normalmente dentro de las primeras semanas de tratamiento. Se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de comenzar o continuar el tratamiento con roflumilast, si los pacientes informan sobre alguno de estos síntomas psiquiátricos existentes o previos al tratamiento o en el caso de tratamientos concomitantes con otros medicamentos con posibilidades de causar alteraciones psiquiátricas esperadas. Roflumilast no está recomendado en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida. Se debe instruir a los pacientes y a los cuidadores a notificar al médico prescriptor sobre cualquier cambio de comportamiento o de humor y sobre cualquier ideación suicida. Si los pacientes sufren nuevos síntomas psiquiátricos o un empeoramiento de los mismos, o se identifica ideación suicida o intento de suicidio, se recomienda suspender el tratamiento con roflumilast.

Intolerancia persistente

Aunque las reacciones adversas como diarrea, náusea, dolor abdominal y dolor de cabeza se producen principalmente durante las primeras semanas de tratamiento, en la mayoría de los casos se resuelven al continuar con el mismo. En caso de observarse una intolerancia persistente se deberá volver a evaluar el tratamiento con roflumilast. Esto puede ocurrir en poblaciones especiales que pueden tener una mayor exposición como mujeres de raza negra no fumadoras o en pacientes con tratamiento concomitantes con los inhibidores de CYP1A2/ 2C19/3A4 (como fluvoxamina y cimetidina) o el inhibidor de la CYP1A2/3A4/ enoxacina.

Peso corporal menor a 60 kg

El tratamiento con roflumilast puede provocar un mayor riesgo de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes con un peso corporal basal menor a 60 kg debido a que en estos pacientes se ha encontrado un aumento de la actividad inhibitoria total de la PDE4

Teofilina

No existen datos clínicos que respalden el tratamiento concomitante con teofilina en terapia de mantenimiento. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante con la teofilina.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. No se recomienda utilizar roflumilast en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

Los datos sobre el uso de roflumilast en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva. No se recomienda utilizar roflumilast durante el embarazo.

Se ha demostrado que roflumilast atraviesa la placenta en ratas preñadas.

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado la excreción de roflumilast o sus metabolitos en la leche. No se puede descartar un riesgo al lactante. No se debe usar roflumilast durante la lactancia.

Fertilidad

En un estudio de espermatogénesis humana, roflumilast 500 microgramos no ha tenido ningún efecto en los parámetros seminales ni en las hormonas reproductivas durante los tres meses de tratamiento, ni en los tres meses siguientes una vez finalizado el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos en EPOC, aproximadamente el 16% de los pacientes han experimentado reacciones adversas con roflumilast (en comparación con el 5% con el placebo). Las reacciones adversas notificadas de forma más común son diarrea (5,9%), pérdida de peso (3,4%), náusea (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y dolor de cabeza (1,7%).

La mayoría de estas reacciones adversas fueron leves o moderadas y se produjeron principalmente en las primeras semanas de la terapia y la mayoría resueltas durante el tratamiento continuado.

Otras poblaciones especiales

En el estudio RO-2455-404-RD, se observó una mayor incidencia de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes de 75 años de edad o mayores tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,9% frente a 2,3%). Se observó también una incidencia mayor en los pacientes menores de 75 años de edad tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,1% frente a 2,0%).

En el estudio RO-2455-404-RD, se observó una mayor incidencia de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes con un peso corporal basal menor a 60 kg tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,0% frente a 1,7%). Se observó una incidencia de 2,5% en los pacientes con un peso corporal basal igual o mayor a 60 kg tratados con roflumilast frente a un 2,2% en los pacientes tratados con placebo.

Tratamiento concomitante con antagonistas muscarínicos de larga duración (LAMA)

En el estudio RO-2455-404-RD se observó una mayor incidencia de pérdida de peso y del apetito, cefalea y depresión en pacientes a los que se les administró roflumilast de forma concomitante con antagonistas mucarínicos de larga duración además de con corticosteroides inhalados (CI) y agonistas β de larga duración (LABAs) en comparación con los pacientes tratados solamente de forma concomitante con roflumilast, con CI y LABAs.

La diferencia en la incidencia entre el tratamiento con roflumilast y con placebo fue cuantitativamente mayor en los pacientes tratados con LAMA como medicación concomitante observándose pérdida de peso (7,2% frente a 4,2%), pérdida de apetito (3,7% frente a 2,0%), cefalea (2,4% frente a 1,1%) y depresión (1,4% frente a -0,3%).

Propiedades farmacológicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías aéreas, para uso sistémico, código ATC: R03DX07.

Mecanismo de acción

Roflumilast es un inhibidor de la PDE4, un principio activo anti-inflamatorio no esteroideo, diseñado para actuar tanto sobre la inflamación sistémica como pulmonar asociadas a la EPOC. El mecanismo de acción es la inhibición de la PDE4, la principal enzima metabolizante del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) que se encuentra en células

estructurales e inflamatorias, importantes en la patogénesis de la EPOC. Roflumilast actúa con potencia similar sobre las variantes de empalme de la PDE4A, 4B y 4D en el rango nanomolar. La afinidad por las variantes de empalme de PDE4C es de 5 a 10 veces inferior. Este mecanismo de acción y tipo de selectividad también corresponde a roflumilast N-óxido, que es el metabolito activo de roflumilast.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de advertencias y precauciones.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión EU SmPC Enero 2016**

Nueva dosificación:

Dosis y vía de administración

Posología

La dosis recomendada es de 500 microgramos (un comprimido) de roflumilast una vez al día.

Puede ser preciso tomar Daxas durante varias semanas para alcanzar su efecto. Daxas se ha estudiado en ensayos clínicos de hasta un año de duración.

Población especial

Edad avanzada

No requiere de ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

No requiere de ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

Los datos clínicos con Daxas en pacientes con insuficiencia hepática leve de clase A según la escala Child-Pugh no son suficientes para recomendar un ajuste de dosis y por ello se debe utilizar Daxas con precaución en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave de clase B o C según la escala Child-Pugh no deben tomar Daxas

Población pediátrica

El uso de Daxas en población pediátrica no es relevante (menores de 18 años) en la indicación de EPOC.

Vía de administración Oral.

El comprimido se deberá ingerir acompañado de agua y siempre a la misma hora. El comprimido se podrá tomar con o sin alimentos.

Nuevas advertencias y precauciones especiales de empleo:

Medicamento de rescate

Daxas no está indicado como medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos.

Pérdida de peso

En los estudios de un año de duración (M2-124, M2-125), se observó una pérdida de peso más frecuente en pacientes tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo. A los tres meses de interrumpir el tratamiento con roflumilast, la mayoría de los pacientes recuperaron el peso perdido.

En pacientes con peso inferior a lo normal se deberá comprobar su peso en cada visita. Se aconseja a los pacientes una revisión regular del peso. En caso de una pérdida de peso clínicamente relevante y sin explicación se deberá interrumpir la ingesta de roflumilast y se realizará un seguimiento del peso del paciente.

Condiciones clínicas especiales

Debido a la falta de experiencia, no se deberá iniciar el tratamiento con roflumilast o se deberá interrumpir el tratamiento actual con roflumilast en el caso de pacientes con enfermedades inmunológicas graves (ej. infección por VIH, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva), enfermedades infecciosas agudas y graves, pacientes oncológicos (excepto los pacientes con carcinoma de células basales), o pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores (ej.: Metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticoides orales tomados durante un tiempo prolongado; excepto los corticosteroides sistémicos de acción corta). La experiencia en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, infección viral por herpes y herpes zoster es limitada.

No se ha estudiado su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (grados 3 y 4 según la NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en este tipo de pacientes.”

Trastornos psiquiátricos

El uso de roflumilast está asociado con un incremento en el riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión. Se han observado casos raros de ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio, en pacientes con o sin un historial de depresión, normalmente dentro de las primeras semanas de tratamiento. Se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de comenzar o continuar el tratamiento con roflumilast, si los pacientes informan sobre alguno de estos síntomas psiquiátricos existentes o previos al tratamiento o en el caso de tratamientos concomitantes con otros medicamentos con posibilidades de causar alteraciones psiquiátricas esperadas. Roflumilast no está recomendado en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida. Se debe instruir a los pacientes y a los cuidadores a notificar al médico prescriptor sobre cualquier cambio de comportamiento o de humor y sobre cualquier ideación suicida. Si los pacientes sufren nuevos síntomas psiquiátricos o un empeoramiento de los mismos, o se identifica ideación suicida o intento de suicidio, se recomienda suspender el tratamiento con roflumilast.

Intolerancia persistente

Aunque las reacciones adversas como diarrea, náusea, dolor abdominal y dolor de cabeza se producen principalmente durante las primeras semanas de tratamiento, en la mayoría de los casos se resuelven al continuar con el mismo. En caso de observarse una intolerancia persistente se deberá volver a evaluar el tratamiento con roflumilast. Esto puede ocurrir en poblaciones especiales que pueden tener una mayor exposición como mujeres de raza negra no fumadoras o en pacientes con tratamiento concomitantes con los inhibidores de CYP1A2/ 2C19/3A4 (como fluvoxamina y cimetidina) o el inhibidor de la CYP1A2/3A4/ enoxacina.

Peso corporal menor a 60 kg

El tratamiento con roflumilast puede provocar un mayor riesgo de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes con un peso corporal basal menor a 60 kg debido a que en estos pacientes se ha encontrado un aumento de la actividad inhibitoria total de la PDE4

Teofilina

No existen datos clínicos que respalden el tratamiento concomitante con teofilina en terapia de mantenimiento. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante con la teofilina.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. No se recomienda utilizar roflumilast en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

Los datos sobre el uso de roflumilast en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva. No se recomienda utilizar roflumilast durante el embarazo.

Se ha demostrado que roflumilast atraviesa la placenta en ratas preñadas.

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado la excreción de roflumilast o sus metabolitos en la leche. No se puede descartar un riesgo al lactante. No se debe usar roflumilast durante la lactancia.

Fertilidad

En un estudio de espermatogénesis humana, roflumilast 500 microgramos no ha tenido ningún efecto en los parámetros seminales ni en las hormonas reproductivas durante los tres meses de tratamiento, ni en los tres meses siguientes una vez finalizado el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos en EPOC, aproximadamente el 16% de los pacientes han experimentado reacciones adversas con roflumilast (en comparación con el 5% con el placebo). Las reacciones adversas notificadas de forma más común son diarrea (5,9%), pérdida de peso (3,4%), náusea (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y dolor de cabeza (1,7%). La mayoría de estas reacciones adversas fueron leves o moderadas y se produjeron principalmente en las primeras semanas de la terapia y la mayoría resueltas durante el tratamiento continuado.

Otras poblaciones especiales

En el estudio RO-2455-404-RD, se observó una mayor incidencia de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes de 75 años de edad o mayores tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,9% frente a 2,3%).

Se observó también una incidencia mayor en los pacientes menores de 75 años de edad tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,1% frente a 2,0%).

En el estudio RO-2455-404-RD, se observó una mayor incidencia de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes con un peso corporal basal menor a 60 kg tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,0% frente a 1,7%). Se observó una incidencia de 2,5% en los pacientes con un peso corporal basal igual o mayor a 60 kg tratados con roflumilast frente a un 2,2% en los pacientes tratados con placebo.

Tratamiento concomitante con antagonistas muscarínicos de larga duración (LAMA)

En el estudio RO-2455-404-RD se observó una mayor incidencia de pérdida de peso y del apetito, cefalea y depresión en pacientes a los que se les administró roflumilast de forma concomitante con antagonistas mucarínicos de larga duración además de con corticosteroides inhalados (CI) y agonistas β de larga duración (LABAs) en comparación con los pacientes tratados solamente de forma concomitante con roflumilast, con CI y LABAs.

La diferencia en la incidencia entre el tratamiento con roflumilast y con placebo fue cuantitativamente mayor en los pacientes tratados con LAMA como medicación concomitante observándose pérdida de peso (7,2% frente a 4,2%), pérdida de apetito (3,7% frente a 2,0%), cefalea (2,4% frente a 1,1%) y depresión (1,4% frente a -0,3%).

Propiedades farmacológicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías aéreas, para uso sistémico, código ATC: R03DX07.

Mecanismo de acción

Roflumilast es un inhibidor de la PDE4, un principio activo anti-inflamatorio no esteroideo, diseñado para actuar tanto sobre la inflamación sistémica como pulmonar asociadas a la EPOC. El mecanismo de acción es la inhibición de la PDE4, la principal enzima metabolizante del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) que se encuentra en células estructurales e inflamatorias, importantes en la patogénesis de la EPOC. Roflumilast actúa con potencia similar sobre las variantes de empalme de la PDE4A, 4B y 4D en el rango nanomolar. La afinidad por las variantes de empalme de PDE4C es de 5 a 10 veces inferior. Este mecanismo de acción y tipo de selectividad también corresponde a roflumilast N-óxido, que es el metabolito activo de roflumilast.

3.1.9.9 REVOLADE® Tabletas 25mg

Expediente : 20019167
 Radicado : 2016056326 / 2016189577
 Fecha : 29/12/2017
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade® está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral C (HCV, por sus siglas en inglés) que cursen con trombocitopenia para:

- Permitir el inicio de la terapia basada en interferón
- Optimizar la terapia basada en interferón.

Contraindicaciones: (Del registro) Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo. Lactancia. No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.

Precauciones y advertencias:

No se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de revolade® para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos (MDS).

Vigilancia hepática: la administración de revolade puede ocasionar anomalías hepato biliares de laboratorio. En estudios clínicos en ITP crónica realizados con revolade®, se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

En general, estos hallazgos fueron leves (de grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios en ITP crónica controlados con placebo, se reportaron eventos adversos de incrementos en las concentraciones de ALT en 5.7 % y 4.0 % de los pacientes tratados con revolade® y placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV, se reportaron valores de ALT o AST > 3 x ULN en 34 % y 38 % de los grupos con revolade® y placebo respectivamente. La administración de revolade® en combinación con terapia con peg-interferon/ribavirina se asocia con hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se reportó bilirrubina total = 1.5 x ULN en 76 % y 50 % en los grupos con revolade® y placebo respectivamente.

Cuantifique las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con revolade®, cada 2 semanas durante la fase de ajuste posológico, y de manera mensual después de establecer una dosis estable. Si la bilirrubina está elevada, lleve a cabo el fraccionamiento. Evalúe los resultados anormales de las pruebas hepáticas séricas con pruebas repetidas dentro de 3 a 5 días. Si se confirma la presencia de anomalías, vigile las pruebas hepáticas séricas hasta que la(s) anomalía(es) se resuelva(n), estabilice(n) o regrese(n) a sus niveles basales. Suspnda la administración de revolade® si se producen incrementos en las concentraciones de ALT (³ 3x el límite superior del valor normal [ULN]) en pacientes con funcionamiento hepático normal o en pacientes con elevaciones de transaminasas = 3 x la basal antes del tratamiento y: sean progresivos, o sean persistentes durante = 4 semanas, o, estén acompañados por un incremento en las concentraciones de bilirrubina directa, o estén acompañados por síntomas clínicos de lesión en el hígado o indicios de descompensación hepática.

Tenga precaución al administrar revolade® a pacientes con enfermedades hepáticas. En ITP crónica utilice una dosis inicial más baja de revolade® cuando lo administre revolade® a pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática).

Descompensación hepática (uso con interferón): los pacientes HCV crónicos con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática, algunos con desenlace fatal, cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV donde revolade® fue usado como necesario para lograr el recuento plaquetario requerida para recibir tratamiento antiviral, se reportaron hallazgos sugestivos de descompensación hepática más frecuentemente en el brazo con revolade (13 %) que en el brazo placebo (7 %). Pacientes con niveles bajos de albumina (< 3.5 g/dl) o valor basal = 10 del modelo para enfermedad hepática en estadio final (END-STAGE LIVER DISEASE - MELD por sus siglas en inglés) tuvieron un mayor riesgo de descompensación hepática. Pacientes con estas características deben ser monitoreados estrechamente para signos y síntomas de descompensación hepática. Refiérase a la

respectiva información para la prescripción de interferón para ver los criterios de discontinuación. Revolade debe suspenderse si el tratamiento antiviral es discontinuado por descompensación hepática.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas: los recuentos plaquetarios superiores al intervalo normal representan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En estudios clínicos en ITP realizados con revolade[®], se observaron eventos tromboembólicos en pacientes con recuentos plaquetarios bajos y normales.

Debe tenerse precaución cuando se administre revolade[®] a pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo conocidos (p.ej., factor v de leiden, deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido). La cuenta de plaquetas debe monitorearse estrechamente y tomar en consideración el reducir la dosis o la discontinuación de revolade[®] si excede los niveles objetivo.

En estudios de ITP, se observaron 21 eventos tromboembólicos/trombóticos el 17 de 446 sujetos (3.8 %). Los eventos tromboembólicos (tee por sus siglas en inglés) incluyeron: embolia que incluyó embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de prind (prolongada deficiencia neurológica isquémica reversible).

No debe usarse revolade[®] en pacientes con insuficiencia hepática (puntuación = 5 de la escala child-pugh) a menos que los beneficios esperados superen a los riesgos identificados de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre revolade a pacientes con insuficiencia hepática.

En 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento a base de interferón, 31 de 955 sujetos (3 %) tratados con revolade[®] experimentaron TEE (3 %) y 5 de 484 sujetos (1 %) en el grupo placebo experimentaron tees. La trombosis venosa portal fue el TEE más común en ambos grupos de tratamiento (1 % de pacientes tratados con revolade[®] versus < 1 % con placebo). No se observó relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y el evento de TEE. La mayoría de los TEES se resolvieron y no llevaron a la discontinuación del tratamiento antiviral.

En un estudio controlado, realizado en pacientes trombocitopénicos con hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) que fueron sometidos a procedimientos invasivos programados, hubo un mayor riesgo de desarrollar trombosis de vena portal en pacientes tratados con 75 mg de revolade[®] una vez al día durante 14 días. Seis de 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron revolade[®] eltrombopag experimentaron eventos tromboembólicos (todos del sistema venoso portal), y dos de 145 (1%) sujetos del grupo placebo experimentaron eventos tromboembólicos

(uno del sistema venoso portal y un infarto al miocardio). Cinco sujetos tratados con revolade® eltrombopag con un TEE experimentaron el evento en el lapso de 14 días después de completar la dosificación de revolade eltrombopag, y con un conteo plaquetario superior a 200,000 μ L.

Revolade® no está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica en preparación para procedimientos invasivos.

Hemorragia después de suspender la administración de revolade®: después de suspender el tratamiento con revolade®, en la mayoría de los pacientes los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias y, en algunos casos, podría ocasionar hemorragias. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con revolade®.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de desarrollar fibrosis medular: los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO), incluyendo revolade, son capaces de incrementar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina dentro de la médula ósea.

Antes de iniciar el tratamiento con revolade®, examine estrechamente el estudio citológico de sangre periférica para establecer un nivel basal de anomalías en la morfología celular. Una vez que se identifique una dosis estable de revolade®, realice un hemograma completo (CBC) con fórmula leucocítica (WBC) de manera mensual. Si se observan células inmaduras o displásicas, examine los estudios citológicos de sangre periférica en cuanto a nuevas anomalías morfológicas o agravamiento de las ya existentes (p.ej., eritrocitos deformes en forma de gota (teardrop) y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas, un agravamiento de las ya existentes o citopenia(s), suspenda el tratamiento con revolade® y contemple una biopsia de médula ósea, incluyendo tinción para detectar fibrosis.

Malignidades y progresión de las malignidades: existe una preocupación teórica que consiste en que los antagonistas del tpo?r son capaces de estimular la progresión de las malignidades hematológicas existentes, como los MDS. A lo largo de los estudios clínicos realizados en ITP (n = 493), no se demostró diferencia alguna en la incidencia de las malignidades o malignidades hematológicas entre los pacientes tratados con placebo y revolade®. Esto es consistente con la información derivada de investigación no clínica, donde no se ha demostrado proliferación celular maligna tras la co-incubación de revolade con líneas celulares de MDS, líneas celulares de leucemia múltiple y líneas celulares de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmones).

Cataratas: se observaron cataratas en estudios toxicológicos de revolade® realizados en roedores. Se desconoce la pertinencia clínica de este hallazgo. Se recomienda una vigilancia periódica de los pacientes para descartar la formación de cataratas.

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento basado en interferón (n = 1439), se reportó progresión de catarata (s) preexistente (s) o casos nuevos de cataratas en 8 % en el grupo de revolade® y 5 % del grupo placebo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012904 emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.9.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación y grupo etario.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016137876
- Declaración Sucinta allegada mediante radicado No. 2016137876

Nueva dosificación y grupo etario:

El esquema posológico del eltrombopag debe individualizarse en función del recuento de plaquetas del paciente.

El eltrombopag debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc).

El eltrombopag puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio.

Trombocitopenia inmunitaria (idiopática) crónica

Se debe utilizar la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar el eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes pediátricos de 1 a 5 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg en días alternos.

Supervisión y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con eltrombopag, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 1. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que la cifra de plaquetas se estabilice ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con PTI

Recuento de plaquetas	de	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μl después de al menos dos semanas de tratamiento	de	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día.#
$\geq 200.000/\mu\text{l}$ $\leq 400.000/\mu\text{l}$	a	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*

> 400.000/ μ l	<p>Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana.</p> <p>Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/μl, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*</p>
--------------------	---

- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.
- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Por lo general, la dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos o disminuciones de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de eltrombopag, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. Hay que esperar al menos dos semanas para observar el efecto del ajuste de la dosis en el recuento de plaquetas del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se esperará tres semanas antes de aumentar la dosis.

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de cuatro semanas de tratamiento con 75 mg de eltrombopag una vez al día el recuento de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (HCV)

Cuando se administre eltrombopag en combinación con antivirales, se debe consultar los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información general para la prescripción.

Se utilizará la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumenta habitualmente en la primera semana de tratamiento.

Adultos

Esquema posológico inicial

La dosis inicial de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Supervisión y ajuste de la dosis

La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral. Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de eltrombopag según sea necesario para evitar reducir la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de eltrombopag una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón alfa o ribavirina en la información general para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de eltrombopag durante el tratamiento antiviral en pacientes con infección por el HCV

Recuento de plaquetas	de	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μ l después de al menos dos semanas de tratamiento		Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
\geq 200.000/ μ l \leq 400.000/ μ l	a	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*

> 400.000/ μ l	<p>Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana.</p> <p>Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/μl, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*</p>
--------------------	---

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el HCV de genotipo 1, 4 o 6 que no alcancen una respuesta virológica en la semana 12, se debe valorar la posibilidad de suspender el tratamiento con eltrombopag independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si después de 24 semanas de tratamiento sigue siendo detectable el ARN del HCV, se suspenderá el tratamiento con eltrombopag.

La administración de eltrombopag deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática.

Niños

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en niños con infección crónica por el HCV.

Otras poblaciones (todas las indicaciones terapéuticas)

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre la administración de eltrombopag a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos del eltrombopag no se observaron diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes \geq 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión.

Si se considera imprescindible utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar tres semanas antes de aumentar la dosis de eltrombopag.

La dosis inicial de eltrombopag en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica tratados con eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces el límite superior del intervalo normal (3 x LSN) en el 4,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST ≥ 3 x LSN en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de

eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT ≥ 3 x LSN en pacientes con función hepática normal o ≥ 3 x valor inicial (o >5 x LSN, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

- Progresivo, o
- Persiste durante al menos cuatro semanas, o
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o
- Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/l) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{l}$.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI (n = 493) o infección por el HCV (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad:

Fecundidad

En ratas, la administración de dosis de eltrombopag equivalentes al doble y al triple, respectivamente, de la exposición clínica humana determinada mediante el AUC no afectó la fecundidad de machos y hembras.

Embarazo

En estudios en ratas y conejos gestantes, el eltrombopag no fue teratógeno, pero causó una baja incidencia de costillas cervicales (malformación fetal) y una disminución del peso fetal con dosis que fueron tóxicas para la madre.

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto que pueda tener el eltrombopag en el embarazo humano. El eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el eltrombopag pasa a la leche humana. El eltrombopag solo debe utilizarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el lactante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.9.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación y grupo etario.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Inserto versión 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016 (v. SAA). allegados por medio del radicado No. 2016137876**
- **Declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016 (v. SAA). allegados por medio del radicado No. 2016137876**

Nueva dosificación y grupo etario:

El esquema posológico del eltrombopag debe individualizarse en función del recuento de plaquetas del paciente.

El eltrombopag debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc).

El eltrombopag puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio.

Trombocitopenia inmunitaria (idiopática) crónica

Se debe utilizar la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar el eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas

aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes pediátricos de 1 a 5 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg en días alternos.

Supervisión y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con eltrombopag, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 1. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que la cifra de plaquetas se estabilice ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con PTI

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μl después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día.#

$\geq 200.000/\mu\text{l}$ $\leq 400.000/\mu\text{l}$	a	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
$> 400.000/\mu\text{l}$		Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea $< 150.000/\mu\text{l}$, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Por lo general, la dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos o disminuciones de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de eltrombopag, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. Hay que esperar al menos dos semanas para observar el efecto del ajuste de la dosis en el recuento de plaquetas del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se esperará tres semanas antes de aumentar la dosis.

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de cuatro semanas de tratamiento con 75 mg de eltrombopag una vez al día el recuento de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (HCV)

Cuando se administre eltrombopag en combinación con antivirales, se debe consultar los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información general para la prescripción.

Se utilizará la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumenta habitualmente en la primera semana de tratamiento.

Adultos

Esquema posológico inicial

La dosis inicial de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Supervisión y ajuste de la dosis

La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral. Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de eltrombopag según sea necesario para evitar reducir la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de eltrombopag una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón alfa o ribavirina en la información general para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de eltrombopag durante el tratamiento antiviral en pacientes con infección por el HCV

Recuento de plaquetas	de	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μ l	después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
\geq 200.000/ μ l	a	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
\leq 400.000/ μ l		
> 400.000/ μ l		Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/ μ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el HCV de genotipo 1, 4 o 6 que no alcancen una respuesta virológica en la semana 12, se debe valorar la posibilidad de suspender el tratamiento con eltrombopag independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si después de 24 semanas de tratamiento sigue siendo detectable el ARN del HCV, se suspenderá el tratamiento con eltrombopag.

La administración de eltrombopag deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática.

Niños

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en niños con infección crónica por el HCV.

Otras poblaciones (todas las indicaciones terapéuticas)

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre la administración de eltrombopag a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos del eltrombopag no se observaron

diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión.

Si se considera imprescindible utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar tres semanas antes de aumentar la dosis de eltrombopag.

La dosis inicial de eltrombopag en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal.

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica tratados con eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces el límite superior del intervalo normal (3 x LSN) en el 4,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST ≥ 3 x LSN en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT ≥ 3 x LSN en pacientes con función hepática normal o ≥ 3 x valor inicial (o >5 x LSN, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

- Progresivo, o
- Persiste durante al menos cuatro semanas, o
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o
- Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia (< 3,5 g/l) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípídico), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200.000/ μ l.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI (n = 493) o infección por el HCV (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad:

Fecundidad

En ratas, la administración de dosis de eltrombopag equivalentes al doble y al triple, respectivamente, de la exposición clínica humana determinada mediante el AUC no afectó la fecundidad de machos y hembras.

Embarazo

En estudios en ratas y conejos gestantes, el eltrombopag no fue teratógeno, pero causó una baja incidencia de costillas cervicales (malformación fetal) y una disminución del peso fetal con dosis que fueron tóxicas para la madre.

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto que pueda tener el eltrombopag en el embarazo humano. El eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el eltrombopag pasa a la leche humana. El eltrombopag solo debe utilizarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el lactante.

3.1.9.10 GIABRI®

Expediente : 20010476
 Radicado : 2016026323 / 2016172540
 Fecha : 01/12/2016
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Ciprofibrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Trastornos primarios graves del metabolismo de los lípidos, con aumento predominante de los triglicéridos, cuando no es posible rebajar adecuadamente la concentración de lípidos en el suero mediante la dieta u otras modificaciones del medio de vida. En el aumento secundario grave de los triglicéridos que es imposible de combatir con el tratamiento de la enfermedad primaria (como diabetes mellitus y la gota) y si no responde a la dieta u otras modificaciones del medio de vida.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, niños menores de doce (12) años, embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática y síndrome nefrótico. Producto de uso delicado. Adminístrese bajo prescripción y vigilancia médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009148 emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.9.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Inserto versión V1.0 de 2 Dic 2015. Allegado mediante radicado 2016172540
- Información para prescribir versión V1.0 de 2 Dic 2015. Allegado mediante radicado 2016172540

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

- Adultos
La dosis recomendada es de 100 mg al día.
Pacientes de edad avanzada: Igual a la del adulto, pero conviene respetar minuciosamente las precauciones y advertencias.

- Insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-80ml/min/1,73m²), se recomienda reducir la dosis a 100 mg de ciprofibrato (1 tableta) cada dos días. Los pacientes deben ser sometidos a una vigilancia cuidadosa. El ciprofibrato no debe utilizarse en caso de insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min/1,73m²)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2016,

numeral 3.1.9.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar adicionalmente los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión V1.0 de 2 Dic 2015. Allegado mediante radicado 2016172540
- Información para prescribir versión V1.0 de 2 Dic 2015. Allegado mediante radicado 2016172540

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

- **Adultos**

La dosis recomendada es de 100 mg al día.

Pacientes de edad avanzada: Igual a la del adulto, pero conviene respetar minuciosamente las precauciones y advertencias.

- **Insuficiencia renal:**

En caso de insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-80ml/min/1,73m²), se recomienda reducir la dosis a 100 mg de ciprofibrato (1 tableta) cada dos días. Los pacientes deben ser sometidos a una vigilancia cuidadosa. El ciprofibrato no debe utilizarse en caso de insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min/1,73m²)

3.1.9.11. SYNFLORIX VACUNA

Expediente : 20004822
 Radicado : 2016159772
 Fecha : 10/11/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Una dosis (0.5 ml) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} y 23F^{1,2}, y 3 microgramos de los serotipos 4^{1,2}, 18C^{1,3} y 19F^{1,4}

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 19f, 23f y el serotipo con reacción cruzada 19a de la vacuna contra el streptococcus pneumoniae (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda)

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

Precauciones y advertencias: es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de synflorix® deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix® no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de synflorix®.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse synflorix® a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos. Synflorix® no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la proteína d (la proteína d está altamente conservada en todas las cepas de haemophilus influenzae, incluido el nthi), la inmunización con synflorix® no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra haemophilus influenzae tipo b. Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y haemophilus influenzae tipo b.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

No se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas (anemia drepanocítica, disfunción esplénica congénita y adquirida, infectados por vih, malignidad, síndrome nefrótico).

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que estén inmunocomprometidos):

Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de synflorix® apropiada para la edad.

Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

Serie primaria de 3 dosis

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0,5 ml para garantizar una protección óptima: 3 dosis primarias con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Serie primaria de 2 dosis

De manera alternativa, cuando Synflorix™ se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie de 3 dosis, cada una de 0,5 ml: 2 dosis primarias administradas con diferencia de 2 meses y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis de 0,5 ml cada una: 3 dosis primarias; la primera de las dosis se administra generalmente a los 2 meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes con una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria.

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- Edad entre 7 y 11 meses: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario.
- Edad entre 12 meses y 5 años: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Poblaciones especiales:

En individuos con condiciones subyacentes que los predisponen a padecer una enfermedad neumocócica invasiva (como anemia drepanocítica (sickle cell disease, SCD) o infección por VIH) se puede administrar Synflorix™:

- En lactantes como se describe anteriormente en “Serie primaria de 3 dosis”.
- En niños no vacunados entre los 7 meses y 2 años de edad como se describe anteriormente en “Lactantes y niños mayores no vacunados previamente”.

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix™.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix™ terminen el esquema de vacunación completo con Synflorix™.

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

Nuevas precauciones y advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix™ deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix™ no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix™.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix™ a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix™ no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de Haemophilus influenzae, incluido el NTHi), la inmunización con Synflorix™ no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra Haemophilus influenzae tipo B (Hib). Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes y niños infectados por VIH con SCD. No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad

de Synflorix™ para individuos con otros grupos inmunocomprometidos específicos y se debe considerar la vacunación caso por caso.

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con SCD, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén bajo otras condiciones de inmunocompromiso):

- Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de Synflorix™ apropiada para la edad.
- Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente, según las recomendaciones locales.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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.

3.1.9.12. CLOB-X® SHAMPOO

Expediente : 19950400
 Radicado : 2016181260
 Fecha : 15/12/2016
 Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 g de Shampoo contiene 0,05g de propionato de Clobetasol

Forma farmacéutica: Emulsión

Indicaciones: Psoriasis del cuero cabelludo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Niños menores de 18 años, micosis del cuero cabelludo, infecciones bacterianas o viricas del cuero cabelludo. Embarazo y lactancia.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de efectos adversos
- Inserto versión 9.1, 06/2015
- Información para prescribir versión 9.1, 06/2015

Nueva dosificación:

Posología

Hay que aplicar el champú Clobex 500 $\mu\text{g/g}$ directamente sobre el cuero cabelludo seco una vez al día; es importante abarcar bien y masajear las lesiones. Una cantidad equivalente a una cucharada y media (aproximadamente 7.5 ml) por aplicación es suficiente para abarcar todo el cuero cabelludo.

La dosis total no debe exceder los 50 g por semana.

Método de administración

Solamente para uso cutáneo en el cuero cabelludo.

Después de la aplicación, el champú Clobex 500 $\mu\text{g/g}$ debe mantenerse durante 15 minutos. Hay que lavar las manos de forma minuciosa tras la aplicación. Después de 15 minutos, hay que enjuagar el producto por completo con agua, o bien el lavado del cabello es posible mediante una cantidad adicional de champú regular. Enseguida, el secado del cabello puede realizarse como de costumbre.

El tratamiento debe tener una duración máxima de 4 semanas. Al observar los primeros resultados clínicos, las aplicaciones deben ser espaciadas o, si es necesario, se debe cambiar por un tratamiento alternativo. Si no se observa mejoría a las cuatro semanas, la reevaluación del diagnóstico puede ser necesaria.

El uso de ciclos repetidos del champú Clobex 500 $\mu\text{g/g}$ puede ayudar a controlar las exacerbaciones durante la supervisión médica rutinaria del paciente.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ingrediente farmacéutico activo o a alguno de los excipientes.

El champú Clobex 500 $\mu\text{g/g}$ no debe aplicarse sobre aquellas zonas de la piel afectadas por infecciones bacterianas, víricas (varicela, herpes simple, herpes zoster), fúngicas o parasitarias, heridas ulcerosas y trastornos específicos de la piel (tuberculosis cutánea, trastornos causados por sífilis).

Hay que evitar la aplicación del champú Clobex 500 $\mu\text{g/g}$ en ojos y párpados (riesgo de glaucoma y cataratas).

Niños menores de 2 años de edad.

Advertencias especiales y precauciones de uso

Hay posibilidad de hipersensibilidad a los corticosteroides. Por lo tanto, el uso de propionato de clobetasol no es recomendable en pacientes con hipersensibilidad a otros corticosteroides.

El tratamiento continuo a largo plazo con corticosteroides, el uso de cofias oclusivas y el tratamiento de superficies grandes, en particular en los niños, puede favorecer la absorción y conducir a un mayor riesgo de toxicidad sistémica. En tales casos, la supervisión médica debe aumentar y los pacientes pueden someterse a una exploración periódica que evalúe la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA). La absorción sistémica de corticosteroides tópicos como consecuencia del uso prolongado, en particular en superficies grandes, ha provocado supresión adrenal reversible con posible insuficiencia glucocorticosteroide y manifestaciones del síndrome de Cushing en algunos pacientes. Tales efectos sistémicos se resuelven tras la interrupción del tratamiento. Empero, la interrupción brusca puede provocar una insuficiencia suprarrenal aguda, sobre todo en niños.

Hay que utilizar los corticosteroides tópicos con precaución, ya que puede existir tolerancia (taquifilaxia), así como toxicidad local, a saber piel atrofiada, infección y telangiectasias cutáneas.

El champú Clobex 500 $\mu\text{g/g}$ solo está previsto para el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo y no se debe utilizar para el tratamiento de otras zonas de la piel. En particular, el uso del champú Clobex 500 $\mu\text{g/g}$ sobre la cara, zonas intertriginosas (axilas y regiones genitoanales) y en otras superficies erosivas de la piel no es recomendable, ya que el riesgo de efectos secundarios como alteraciones atróficas, telangiectasias, dermatitis inducida por corticosteroides o infección secundaria podría aumentar. La cara, más que

otras zonas del cuerpo, puede presentar variaciones atróficas después del tratamiento prolongado con corticosteroides potentes de aplicación tópica.

En raros casos, el tratamiento (o interrupción) de la psoriasis con corticosteroides provoca psoriasis pustulosa generalizada después de una aplicación tópica intensiva y prolongada.

El uso de propionato de clobetasol no es recomendable en pacientes con acné vulgar, rosácea o dermatitis perioral.

La interrupción brusca del tratamiento con propionato de clobetasol puede conllevar un riesgo de rebote o de recaída. Por lo tanto, la supervisión médica debe continuar durante el período posterior al tratamiento.

Si el champú Clobex 500 µg/g entra en el ojo, hay que enjuagar con abundante cantidad de agua.

Hay que instruir a los pacientes sobre el uso del champú Clobex 500 µg/g durante el mínimo tiempo necesario para la consecución de los resultados deseados. Si aparecen signos de intolerancia local, se debe suspender la aplicación hasta su desaparición. Si aparecen signos de hipersensibilidad, hay que cesar la aplicación de inmediato.

Hay que enjuagar por completo el champú con propionato de clobetasol para impedir la interacción con otros productos capilares, como los tintes.

Población pediátrica

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos también puede conllevar retraso en el crecimiento para este grupo. El uso del champú Clobex 500 µg/g no es recomendable en niños y adolescentes entre 2 y 18 años de edad.

Si el champú Clobex 500 µg/g se utiliza en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, se requerirá una revisión semanal del tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos secundarios posibles Como todos los medicamentos, éste puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

El champú Clobex puede causar los siguientes efectos secundarios:

Efecto secundario común (puede afectar a 1 de 10 personas):

- Sensación de quemazón en la piel
- Inflamación de uno o más folículos capilares

Efectos secundarios no comunes (puede afectar a 1 de 100 personas):

- Se han observado trastornos endocrinos (tales como supresión suprarrenal, síndrome de Cushing) con esteroides tópicos potentes, especialmente al aplicar en grandes áreas superficiales o al utilizar por periodos prolongados.
- Ardor o picazón ocular
- Irritación ocular
- Sensación de tirantez ocular
- Glaucoma
- Hipersensibilidad
- Cefalea
- Dolor en la piel
- Molestia cutánea
- Irritación
- Acné
- Edema cutáneo
- Telangiectasia (las venas bajo la superficie de la piel pueden volverse más notables)
- Empeoramiento de la psoriasis
- Pérdida de cabello
- Resequedad de la piel
- Urticaria
- Atrofia cutánea
- Irritación cutánea
- Rigidez de la piel
- Dermatitis alérgica por contacto
- Eritema
- Erupción

Irritación, picazón, urticaria, vasos visibles pequeños o adelgazamiento de la piel alrededor de las áreas tratadas.

Por lo general son de naturaleza leve a moderada.

- Si tiene algún síntoma de intolerancia local, como sensación de quemazón o enrojecimiento en las áreas que hayan sido tratadas, no utilice el champú Clobex hasta que estos síntomas hayan desaparecido.
- Suspenda el uso de este medicamento y comuníquelo a su médico lo antes posible si nota que la enfermedad empeora durante el tratamiento (es muy probable que ocurra si ha utilizado el champú Clobex por un periodo mayor al prescrito) o si ha experimentado inflamación en los párpados, rostro o labios, ya que puede ser alérgico al producto o tener una infección cutánea.
- Al utilizar grandes cantidades o dejar el producto en el cuero cabelludo por más de 15 minutos puede ocurrir lo siguiente:
 - o La piel puede adelgazarse de manera que se puede dañar más fácilmente.
 - o Al permitir que el principio activo pase a través de la piel se pueden afectar otras partes del organismo, especialmente en niños o durante el embarazo.

- Lapsos repetidos de uso de esteroides tópicos pueden provocar erupciones pustulares (espinillas grandes) y cambios en el crecimiento del cabello y el color de la piel. Las estrías y púrpura (hematomas) pueden ser notables.
- En caso de padecer rosácea (eritema facial asociado con rubefacción de la piel y posibles papulopústulas) la aplicación del champú Clobex en el rostro puede provocar que la enfermedad empeore.
- La aplicación del champú Clobex en el rostro puede inducir dermatitis perioral (erupción con puntos rojos alrededor de la boca).
- La aplicación del champú Clobex en la piel puede provocar un adelgazamiento de la piel y, por lo tanto, nunca debe utilizarse en el rostro o en otras áreas de la piel que no sean el cuero cabelludo.
- Para evitar una interacción con el color del cabello, como los cambios de color, el champú Clobex debe enjuagarse de manera suficiente.
- Si presenta una incomodidad que no pueda entender, comuníquelo a su médico lo antes posible

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el interesado no presentó estudios clínicos en la dosificación propuesta, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos que permitan las ampliaciones propuestas.

Adicionalmente, la Sala no acepta la modificación de la contraindicación de menores de 18 años a menores de 2 años.

3.1.9.13. AMBRAMICINA CÁPSULAS 250 mg.

Expediente : 26515
 Radicado : 2016056289 / 2016181217
 Fecha : 15/12/2016
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada Cápsula contiene 250 mg de clorhidrato de tetraciclina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la tetraciclina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las tetraciclinas, trastornos hepáticos o renales graves, durante el periodo de formación del tejido dentario (último trimestre del embarazo, periodo neonatal, primera infancia).

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016010139, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la información para prescribir versión CCDS V3 LRC 28 – Enero -2.016 revisión Diciembre de 2016, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Información para prescribir versión CCDS V3 LRC 28 – Enero -2.016 revisión Diciembre de 2016

-Dosificación y administración

-Nueva dosificación y administración:

La dosificación depende del tipo y severidad de la infección y se basa por lo general en las siguientes pautas:

Adultos y adolescentes mayores de 14 años de edad: 500 mg de clorhidrato de tetraciclina dos veces al día; en infecciones graves: dosis altas de tratamiento con 500mg hasta 4 veces al día.

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento depende del curso clínico. Es aconsejable continuar la medicación durante unos días después de que los síntomas clínicos hayan disminuido.

Niños: 20 a 30 mg/Kg de peso corporal al día. En infecciones graves: dosis altas de tratamiento con 40 a 50 mg/Kg de peso corporal al día durante un corto período de tiempo, dividido en dosis de 250 mg, hasta una dosis máxima de 1 gramo diario. Con respecto a los niños menores de 8 años de edad, véase la sección 4. Contraindicaciones.

Insuficiencia Renal

El tratamiento con dosis altas debe evitarse en pacientes con insuficiencia leve de la función renal (aclaramiento de creatinina por encima de 40 mL / min); Ver también la Sección 4. Contraindicaciones.

Administración

Puesto que la ingesta simultánea de alimento interfiere con la absorción del clorhidrato de tetraciclina, se recomienda que las cápsulas se tomen al menos 1

hora antes o no antes de 2 horas después de las comidas. El consumo de leche o productos lácteos o antiácidos debe separarse de la administración de la tetraciclina por intervalos de al menos 2 a 3 horas.

Las cápsulas deben tragarse sin masticar.

Dado que las tetraciclinas pueden producir ulceraciones esofágicas, si las cápsulas se detienen en el esófago y se disuelven, se recomienda que la Ambramicina® se tome con una generosa cantidad de líquido y mientras que el paciente se encuentre de pie ó sentado, (no en posición de descanso). Para prevenir un reflujo de Ambramicina® en el esófago, se recomienda que el paciente evite inclinarse durante una hora después de tomar Ambramicina®

3.1.9.14. AMBRAMICINA CÁPSULAS

Expediente : 39235
 Radicado : 2016056291 / 2016181214
 Fecha : 15/12/2016
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada Cápsula contiene 500 mg de clorhidrato de tetraciclina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la tetraciclina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las tetraciclinas, trastornos hepáticos o renales graves, durante el periodo de formación del tejido dentario (último trimestre del embarazo, periodo neonatal, primera infancia).

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009935, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la información para prescribir versión CCDS V3 LRC 28 – Enero -2.016 revisión Diciembre de 2016, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Información para prescribir versión CCDS V3 LRC 28 – Enero -2.016 revisión Diciembre de 2016
- Dosificación y administración

Dosificación y administración

Dosificación

La dosificación depende del tipo y severidad de la infección y se basa por lo general en las siguientes pautas:

Adultos y adolescentes mayores de 14 años de edad: 500 mg de clorhidrato de tetraciclina dos veces al día; en infecciones graves: dosis altas de tratamiento con 500mg hasta 4 veces al día.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende del curso clínico. Es aconsejable continuar la medicación durante unos días después de que los síntomas clínicos hayan disminuido.

Niños: 20 a 30 mg/Kg de peso corporal al día. En infecciones graves: dosis altas de tratamiento con 40 a 50 mg/Kg de peso corporal al día durante un corto período de tiempo, dividido en dosis de 250 mg, hasta una dosis máxima de 1 gramo diario. Con respecto a los niños menores de 8 años de edad, véase la sección 4. Contraindicaciones.

Insuficiencia Renal

El tratamiento con dosis altas debe evitarse en pacientes con insuficiencia leve de la función renal (aclaramiento de creatinina por encima de 40 mL / min); Ver también la Sección 4. Contraindicaciones.

Administración

Puesto que la ingesta simultánea de alimento interfiere con la absorción del clorhidrato de tetraciclina, se recomienda que las cápsulas se tomen al menos 1 hora antes o no antes de 2 horas después de las comidas. El consumo de leche o productos lácteos o antiácidos debe separarse de la administración de la tetraciclina por intervalos de al menos 2 a 3 horas.

Las cápsulas deben tragarse sin masticar.

Dado que las tetraciclinas pueden producir ulceraciones esofágicas, si las cápsulas se detienen en el esófago y se disuelven, se recomienda que la Ambramicina® se tome con una generosa cantidad de líquido y mientras que el paciente se encuentre de pie ó sentado, (no en posición de descanso). Para prevenir un reflujo de Ambramicina® en el esófago, se recomienda que el paciente evite inclinarse durante una hora después de tomar Ambramicina.®

3.2. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.2.1 RABICID 20

Expediente : 20110163
 Radicado : 2016071743 / 2016187483
 Fecha : 27/12/2016
 Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
 Fabricante : Alkem Laboratories LTD

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene 20mg de Rabeprazol sódico.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Retardada.

Indicaciones:

Curación de GERD erosivo o ulcerativo en adultos

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a corto plazo (4 a 8 semanas) en la curación y el alivio sintomático de la enfermedad de reflujo gastroesofágico erosivo o ulcerativo (GERD). Para aquellos pacientes que no se han curado luego de 8 semanas de tratamiento, pueden considerarse 8 semanas adicionales de tabletas de rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada

Mantenimiento de la curación de GERD erosivo o ulcerativo en adultos

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para mantener la curación y la reducción en la tasa de recurrencia de los síntomas de acidez en pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico erosivo o ulcerativo (Mantenimiento de GERD). Los estudios controlados no se extienden más allá de 12 meses.

Tratamiento de los síntomas de GERD en adultos

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento de la acidez diurna y nocturna y de otros síntomas asociados con el GERD en adultos por hasta cuatro semanas.

Curación de úlceras duodenales en adultos

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a corto plazo (hasta 4 semanas) en la curación y alivio sintomático de úlceras duodenales. La mayoría de los pacientes sanan dentro de 4 semanas.

Erradicación de Helicobacter pylori para reducir el riesgo de recurrencia de úlceras duodenales en adultos

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, en combinación con la amoxicilina y la claritromicina como parte de un régimen de tres medicamentos, es indicado para el tratamiento de pacientes con infección por H. pylori y enfermedad de úlcera duodenal

(activa o sufrida en los 5 años anteriores) para erradicar el *H. pylori*. Se ha demostrado que la erradicación del *H. pylori* reduce el riesgo de recurrencia de úlcera duodenal.

En los pacientes en los que fracasa la terapia debe hacerse una prueba de susceptibilidad. Si se demuestra resistencia a la claritromicina o no es posible la prueba de susceptibilidad, debe instituirse una terapia antimicrobiana alternativa.

Tratamiento de condiciones hipersecretorias patológicas en adultos, incluyendo el síndrome Zollinger-Ellison

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a largo plazo de las condiciones hipersecretorias patológicas, incluyendo el síndrome Zollinger-Ellison.

Tratamiento a corto plazo de los síntomas de GERD en pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento de síntomas de GERD en pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores por 8 semanas.

Tratamiento de GERD en pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica en niños de 1 a 11 años de edad por hasta 12 semanas.

Contraindicaciones: El rabeprazol se contraindica en pacientes con hipersensibilidad conocida al rabeprazol, benzimidazoles sustituidos o a cualquier componente de la fórmula. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir anafilaxis, choque anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, nefritis intersticial aguda, y urticaria.

Advertencias:

Presencia de malignidad gástrica

La respuesta sintomática a la terapia con rabeprazol no precluye la presencia de malignidad gástrica.

Los pacientes que se recuperaron de GERD fueron tratados por hasta 40 meses con rabeprazol y monitoreados con serias biopsias gástricas. Los pacientes sin infección por *H. pylori* (221 de 326 pacientes) no tuvieron cambios patológicos clínicamente importantes en la mucosa gástrica. Los pacientes con infección por *H. pylori* en la línea base (105 de 326 pacientes) tuvieron inflamación leve a moderada en el cuerpo gástrico o inflamación leve en el antro gástrico. Los pacientes con niveles leves de infección o inflamación del cuerpo gástrico tendieron a cambiar a moderada, mientras que aquellos de niveles moderados en la línea base tendieron a seguir estables. Los pacientes con niveles leves de inflamación o infección del antro gástrico tendieron a permanecer estables. En la línea base, el 8% de los pacientes tuvieron atrofia de las glándulas en el

cuerpo gástrico y 15% tuvo atrofia en el antro gástrico. En el punto final, el 15% de los pacientes tuvo atrofia de las glándulas en el cuerpo gástrico y 11% tuvo atrofia en el antro gástrico. Aproximadamente el 4% de los pacientes tuvo metaplasia intestinal en algún momento durante el seguimiento, pero no se observaron cambios consistentes.

Uso concomitante con warfarina

Las interacciones en estado estable de rabeprazol y warfarina no han sido adecuadamente evaluadas en los pacientes. Ha habido reportes de elevación del índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) - INR y tiempo de protrombina en los pacientes que recibieron un inhibidor de la bomba de protones y warfarina concomitantemente. Los incrementos del INR y el tiempo de protrombina pueden ocasionar sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados concomitantemente con una bomba inhibidora de protones y warfarina podrían necesitar ser monitoreados por elevaciones en INR y el tiempo de protrombina.

Nefritis intersticial aguda

Se ha observado nefritis intersticial aguda en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones (PPI por sus siglas en inglés) incluyendo el rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada. La nefritis intersticial aguda puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con PPI y se atribuye generalmente a una reacción de hipersensibilidad idiopática. Debe discontinuarse el uso del rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada si se desarrolla nefritis intersticial aguda.

Deficiencia de cianocobalamina (vitamina B-12)

El tratamiento diario con cualquier medicamento supresor de ácidos por un largo período de tiempo (más de 3 años por ejemplo) puede ocasionar la malabsorción de cianocobalamina (vitamina B-12) causada por hipo o aclohidria. Se ha reportado la ocurrencia de raros casos de deficiencia de cianocobalamina en la literatura. Este diagnóstico debe ser considerado si son observados los síntomas clínicos consistentes con déficit de cianocobalamina.

Diarrea asociada al clostridium difficile

Estudios observacionales publicados sugieren que la terapia con PPI, como el rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada puede asociarse con un riesgo elevado de diarrea asociada al Clostridium difficile, especialmente en pacientes hospitalizados. Este diagnóstico debe considerarse para diarrea que no mejora. Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con PPI apropiada para la condición que se esté tratando. Se ha reportado diarrea asociada al Clostridium difficile (CDAD) con el uso de todos los agentes antibacteriales.

Fractura ósea

Varios estudios observacionales en adultos publicados sugieran que la terapia con PPI puede estar asociada con un incremento en el riesgo por fracturas de cadera, muñeca o

espina relacionadas con osteoporosis. El riesgo de fractura se incrementó en pacientes que recibieron altas dosis, definidas como múltiples dosis diarias, y una terapia con PPI prolongada (un año o más). Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con PPI apropiada para la condición que se esté tratando. Los pacientes en riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis deben ser manejados de acuerdo a lo establecido por las directrices de tratamiento establecidas.

Hipomagnesemia

La hipomagnesemia, sintomática y asintomática, ha sido reportada raramente en pacientes tratados con PPI por lo menos por 3 meses, o un año en la mayoría de los casos. Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmia, y convulsiones. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requiere reposición del magnesio y discontinuación del PPI. Para pacientes a los que les espera un tratamiento prolongado o que toman PPI con medicamentos tales como digoxina o medicamentos que puedan causar hipomagnesemia (diuréticos por ejemplo), los profesionales del cuidado de la salud pueden considerar monitorear los niveles de magnesio antes del tratamiento con PPI y periódicamente.

Uso concomitante de rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada con metotrexato
La literatura sugiere que el uso concomitante de los PPI con metotrexato (primordialmente en altas dosis; ver información de prescripción del metotrexato) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, posiblemente ocasionando toxicidades por metotrexato. Cuando se administren altas dosis de metotrexato, debe considerarse un retiro temporal de los PPI en algunos pacientes

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014455 emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.2.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación de Estudio de Bioequivalencia para el Rabeprazol Sódico Tabletas de Liberación Retardada por 20 mg (RABICID 20) perteneciente a Alkem Laboratories LTD., india; para solicitud de Registro Sanitario.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016187483

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 la Sala.

3.2.2 DOLVIO

Expediente : 20110178
 Radicado : 2016071977 / 2016187485
 Fecha : 27/12/2016
 Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
 Fabricante : Alkem Laboratories LTD

Composición: Cada tableta de liberación modificada contiene:
 Capa I: 332.500 mg de Paracetamol
 Capa II: 332.500 mg de Paracetamol
 Recubrimiento Tableta (Capa I y Capa II): Instacoat Universal IC-U-1308 (Blanco) 9.000 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Modificada

Indicaciones: El Paracetamol en tabletas de liberación modificada es efectivo para el alivio de dolor persistente asociado con osteoartritis y dolores musculares y de dolores tales como el dolor de espalda. El Paracetamol en tabletas de liberación modificada también proporciona alivio efectivo y temporal del dolor y la molestia asociados con el dolor de cabeza, dolor de cabeza por tensión, dolores menstruales, dolor dental y dolor luego de procedimientos dentales, gripa y resfrío. Reduce la fiebre

Contraindicaciones: El Paracetamol en tabletas de liberación modificada es contraindicado en pacientes con una historia previa de hipersensibilidad o reacción idiosincrática al paracetamol o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias:

La enfermedad subyacente de hígado aumenta el riesgo de daño a ese órgano relacionado con paracetamol. Los pacientes que hayan sido diagnosticados con insuficiencia de hígado o riñón deben buscar asesoramiento médico antes de tomar este medicamento.

Si los síntomas persisten, debe buscarse asesoramiento médico.

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014454 emitido mediante Acta No. 25 de 2016 numeral 3.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación de Estudio de Bioequivalencia para el Paracetamol Tabletas de Liberación Modificada por 665 mg (Dolvio) perteneciente a Alkem Laboratories LTD., India; para solicitud de Registro Sanitario.

- Inserto allegado mediante radicado No. 2016187485

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que aunque el producto en evaluación demostró ser bioequivalente frente al medicamento Panadol® Osteo de GlaxoSmithKline, se recomienda negar la solicitud de la referencia por cuanto el régimen posológico del producto Dolvio 665 mg excede la concentración máxima recomendada de acuerdo con lo conceptualizado en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.6.1:

1. *Todos los productos que contengan como principio activo único acetaminofén como analgésico, no deben exceder la concentración de 500 mg del mismo.*
2. *Todos los productos que contengan acetaminofén en combinación con analgésicos (narcóticos y no narcóticos), Antiinflamatorios No esteroides y antiespasmódicos, no deben exceder la concentración de 325 mg de acetaminofén.*
3. *Las asociaciones de acetaminofén para el tratamiento del resfriado común como único analgésico no deben exceder la concentración de 500 mg del acetaminofén.*
4. *El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidas en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. Para los niños la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. La anterior información debe ser reportada en las etiquetas del producto y las promociones y publicidad de los mismos, no deben insinuar dosis que superen las recomendadas. (...)*

**3.2.3. LEFLUNEX 10mg
LEFLUNEX 20mg
LEFLUNEX 100mg**

Expediente : 20107854
Radicado : 2016045539 / 2016190067
Fecha : 30/12/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis

Composición:
Cada tableta contiene 10mg de Leflunomida.
Cada tableta contiene 20mg de Leflunomida
Cada tableta contiene 100mg de Leflunomida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos. Tratamiento de artritis psoriásica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los componentes del producto. En embarazo (puede causar daños en el feto cuando se administra a la mujer gestante), lactancia y menores de 18 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012481 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.14 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios de Bioequivalencia de los Productos Leflunex 10mg, 20mg y 100mg, los cuales demuestran la Bioequivalencia con el producto de Referencia Arava* de Aventis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria a lo recomendado mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.14., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda negar el estudio en cuestión por cuanto el interesado no presenta la validación de los perfiles de disolución a los pH 1,2, 4,5 y 6,8 sin tensoactivo lo cual es un requerimiento de la Resolución 1124 de 2016. De igual forma no allegan datos primarios correspondientes y los certificados allegados no corresponden a los lotes descritos en la radicación inicial (11200445, 086025, 0867026. 086025 presentados en los folios 1358, 1360, 1361, 1362, 1372) sino que se presentan certificados para la concentración de 10mg con lote 0000961 y 20mg con lote 0000962.

3.2.4 PERLARA

Expediente : 20113170
 Radicado : 2016108683 / 2017005227
 Fecha : 18/01/2017
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 250mg de Temozolamida

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Tratamiento del glioblastoma multiforme en pacientes con:

- Diagnóstico nuevo, concomitantemente con radioterapia. Posteriormente coadyuvante como monoterapia.
- Recurrencia o progresión: Niños de tres años en adelante, adolescentes y pacientes adultos con gliomas malignos, glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico con recurrencia o progresión posterior a la terapia estándar con un régimen que contengan nitrosoureas y procarbazona.

Primera línea de tratamiento en metástasis por melanoma maligno avanzado

Contraindicaciones: La temozolomida está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, reacciones alérgicas incluyendo anafilaxis, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson) a cualquiera de sus componentes. La temozolomida también está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a dacarbazina. Embarazo y lactancia. Mielosupresión severa.

Advertencias:

Mielosupresión: Puede aparecer mielosupresión durante el tratamiento que incluye pancitopenia prolongada, con probabilidad de anemia aplásica, la cual se asocia a alta mortalidad. Por lo anterior se recomienda que los pacientes deben tener un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) mayor o igual a $1,5 \times 10^9/L$ y de plaquetas mayor o igual a $100 \times 10^9/L$. Se debe hacer recuento sanguíneo completo al día 22 (21 días después de la primera dosis) y luego semanal, evaluando que el RAN esté por encima de $1,5 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas sea superior a $100 \times 10^9/L$. Los pacientes geriátricos y las mujeres tienen mayor riesgo de mielosupresión.

Síndrome mielodisplásico: se han reportado casos de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias.

Neumonía por Pneumocystis: Es necesaria la profilaxis para *Pneumocystis carinii* en pacientes con diagnóstico nuevo de glioblastoma multiforme y que reciben tratamiento con temozolomida y radioterapia concomitante en regímenes de 42 días. En el mismo sentido todos los pacientes que reciben terapia prolongada con temozolomida y esteroides deben ser supervisados por un mayor riesgo de Neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Pruebas de laboratorio: Todo paciente que reciba terapia combinada de Temozolomida y Radioterapia debe tener un hemograma completo antes de, y semanalmente durante el tratamiento.

En pacientes con ciclos de 28 días, debe hacerse recuento sanguíneo completo al día 22 (21 días después de la primera dosis) y luego semanal, evaluando que el RAN esté por encima de $1,5 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas sea superior a $100 \times 10^9/L$.

Hepatotoxicidad: Han sido reportados casos graves y fatales.

Realizar pruebas de función hepática: al inicio, a la mitad del primer ciclo, antes de cada ciclo, y dos a cuatro semanas después de la última dosis.

Embarazo y lactancia: Contraindicado absolutamente.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014870 emitido mediante Acta No. 26 de 2016, numeral 3.2.4., con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio clínico y los perfiles de disolución para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 26 de 2016, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución presentados dado que la fórmula contiene un excipiente problemático que hace necesario un estudio de Bioequivalencia in vivo frente al producto de referencia.

3.2.5 IMBRUVICA

Expediente : 20078755
 Radicado : 2016150213
 Fecha : 24/10/2016
 Fecha C.R. : 19/01/2017
 Interesado : Janssen Cilag S.A.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los perfiles de disolución comparativos a los 3 pHs recomendados en la Resolución 1124 de 2016, adjuntando datos primarios, protocolo del ensayo y la validación completa de la metodología analítica empleada. Lo anterior considerando que en la documentación allegada sólo se encontraron resultados a uno de los pHs establecidos, sin la validación ni los datos originales.

3.2.6 ALMURA 20 mg

Expediente : 20109460
 Radicado : 2016064397 / 2017000849
 Fecha : 04/01/2017
 Interesado : Pisa Farmaceutica de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios PiSA S.A. de C.V.

Composición: Cada tableta contiene 20mg de Leflunomida.

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012846 emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes putos para el producto de la referencia:

- Estudios farmacocinéticos.
- Inserto / instructivo del producto respectivo allegado mediante Radicado No. 2016064397

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.5., con respecto a la información solicitada de la validación la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioequivalencia para el producto Almura 20 mg.

3.2.7 FLURESP®

Expediente : 20109772
 Radicado : 2016067445 / 2017001966
 Fecha : 10/01/2017
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Alkem Laboratories Limited

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene Roflumilast 500mcg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con EPOC moderado y severo asociado a bronquitis crónica e historia de exacerbaciones frecuentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Uso concomitante con teofilina. Embarazo y lactancia. Intolerancia a la galactosa o en pacientes con deficiencia parcial o total de lactasa.

Precauciones y advertencias: No debe ser utilizado como medicamento de rescate en el alivio del broncoespasmo, pacientes con infecciones latentes, insuficiencia cardiaca congestiva crónica, pacientes con pérdida de peso, enfermedades inmunológicas (incluyendo infección por HIV), cáncer, uso de inmunosupresores, trastornos psiquiátricos con depresión y tendencia al suicidio, trastornos gastrointestinales sin definición diagnóstica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016013032 emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.13., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos, y estudios de Bioequivalencia del producto Roflumilast 500mcg Tabletas de liberación prolongada versus el producto de referencia. DAXAS, Fabricado por Takeda GmbH.

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 la Sala.

3.2.8 IMUDAY

Expediente : 20109807
 Radicado : 2016067757 / 2017001874
 Fecha : 10/01/2017
 Interesado : Aruna Asesores Ltda.
 Fabricante : Cipla Ltd.

Composición: Cada Cápsula contiene 400mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Cápsula.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 2016013033 emitido mediante Acta No.

22 de 2016, numeral 3.2.14, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio clínico para el producto de la referencia.

Adicionalmente afirma que la bioequivalencia de las Cápsulas genéricas de mesilato de imatinib 400mg de Cipla, se demostró mediante un estudio farmacocinético crossover de dosis única in vivo (estudio n° 1618) en condiciones postprandiales.

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 la Sala.

3.2.9 EUTIROX® 175 mcg EUTIROX® 200 mcg

Expediente : 20030796 / 20030795
Radicado : 2016176943
Fecha : 09/12/2016
Interesado : Merck S.A.
Fabricante : Merck KGaA

Composición:

Cada tableta contiene 175mcg de Levotiroxina Sodica
Cada tableta contiene 200mcg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la de la composición del producto terminado (Excipientes) el cual se soporta con estudio de Bioequivalencia. Con esta modificación se incluyen ajustes en el proceso de manufactura, controles de proceso, metodología y especificaciones de producto terminado por alineación a monografía USP.

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

1. Allegar soporte que demuestre que el centro que realizó el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad de referencia para la fase analítica, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.

2. Adjuntar CVL o CPP proveniente de la autoridad regulatoria francesa *ansm* (agence nationale de sécurité de médicament et des produits de santé) que demuestre que el producto de 175 mcg y de 200mcg está comercializado allí.
3. Allegar archivo en Excel con los resultados concentración vs tiempo encontrados para los voluntarios.
4. Informar que los perfiles de disolución comparativos para la concentración de 75 mcg frente a la formulación anterior no cumplen con los criterios establecidos en la resolución 1124 de 2016, dado que los valores del factor de similitud están por debajo de 50.

3.2.10. PLENICA® 300 mg

Expediente : 20107937
 Radicado : 2016046711 / 2016171541
 Fecha : 30/11/2016
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
 Fabricante : Roemmers S.A..I.C.F.

Composición: Cada cápsula contiene 300mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Pregabalina está indicada para el tratamiento de dolor neuropático en adultos. Pregabalina está indicada como terapia coadyuvante de convulsiones parciales, con ó sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Está indicada en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento de dolor neuropático central en adultos. Manejo del síndrome de fibromialgia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Trastornos neuropsiquiátricos y comportamiento e ideación suicida.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012482, emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.13, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de Bioequivalencia de Pregabalina fabricado por Roemmers S.A.I.C.F. cápsula 300 mg con respecto al producto de referencia Lyrica® cápsula 300mg producido por Pfizer, ciego simple, cruzado de dos fases, dos secuencias, aleatorizado, unidosis, en voluntarios sanos en ayuno. Lo anterior con el fin de realizar la solicitud de registro sanitario del producto Plenica® Cápsulas 300 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.13., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio allegado, por cuanto se evidencia que la validación allegada se realizó posterior al estudio, lo cual no permitiría la confiabilidad de los resultados obtenidos. Adicionalmente, no es claro si el lote con el cual se realizó el estudio fue el lote comercial o correspondía a un lote piloto y no se indicó cómo se realizó del porcentaje de extrapolación de ABC0-inf frente a ABC0-t, ya que lo allegado en la respuesta al auto corresponde a la herramienta con la cual se determinó.

Adicionalmente, no se acepta la justificación del porqué se incluye dentro de los criterios para reanálisis “por petición del patrocinador”, por cuanto aunque los datos de literatura sean diferentes a los datos reportados, no es un criterio científico para el re-análisis.

**3.2.11. DOLENCAR 75 mg CÁPSULAS DURAS
DOLENCAR 150 mg CÁPSULAS DURAS
DOLENCAR 300 mg CÁPSULAS DURAS**

Expediente : 20107893 / 20107917 / 20107919
Radicado : 2016063065 / 2016172934
Fecha : 01/12/2016
Interesado : Arias Fajardo Abogados

Composición:

Cada capsula dura contiene 75mg de Pregabalina
Cada capsula dura contiene 150mg de Pregabalina
Cada capsula dura contiene 300mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Indicaciones: Dolencar pertenece a un grupo de medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la epilepsia y del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

Epilepsia: la pregabalina se utiliza en el tratamiento de ciertas clases de epilepsia (crisis parciales con o sin generalización secundaria) en adultos. Su medico le recetara pregabalina para tratar la epilepsia cuando su tratamiento actual no controle la enfermedad. Usted debe tomar pregabalinaanadido a su tratamiento actual. Pregabalina no se debe administrar solo, sino que siempre debe utilizarse en combinación con otros tratamientos antiepilépticos.

Trastorno de ansiedad generalizada: Dolencar se utiliza en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los síntomas del TAG son una ansiedad y preocupación excesivas y prolongadas que resultan difíciles de controlar. El TAG también puede producir inquietud o sensación de excitación o nerviosismo, sentirse fatigado (cansado) fácilmente, tener dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular o alteración del sueño. Esto es diferente del estrés y tensiones de la vida cotidiana.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 de la ficha técnica.

Advertencias: Pacientes diabéticos

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con pregabalina.

Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población de edad avanzada. Asimismo se han notificado, durante el periodo post-comercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

Efectos relacionados con la visión

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

Durante el periodo post-comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Insuficiencia renal

Se han notificado casos de insuficiencia renal, de los cuales algunos revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

Retirada de la medicación antiepiléptica concomitante

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

Síntomas de retirada

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos, sugestivos de dependencia física. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo con pregabalina.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe

aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia

Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina (se han notificado casos de tolerancia, aumento de la dosis, búsqueda compulsiva de drogas).

Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

Intolerancia a la lactosa

Dolencar contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mal absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012845, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios clínicos y perfiles de disolución para el registro en trámite de Dolencar, adicionalmente solicita la aprobación del inserto allegado mediante Radicado No. 2016172934, para el producto de la referencia.

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

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.3.1. GAZYVA®

Expediente : 20065694
 Radicado : 2016189938
 Fecha : 30/12/2016
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial de 40 mL contiene 1000mg de Obinutuzumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Contraindicaciones: Gazyva® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (mediada por IGE) al obinutuzumab o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: debe registrarse (o identificarse) claramente en la historia clínica del paciente el nombre comercial del producto administrado con objeto de mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos.

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

Nuevas indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica

Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido tratados previamente.

Linfoma folicular

Gazyva® en combinación con quimioterapia, seguido por el tratamiento de mantenimiento con Gazyva, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular que no han sido tratados previamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe enviar datos más maduros del estudio que se encuentran en curso dado que la información presentada no permite aún hacer un balance beneficio riesgo favorable.

3.3.2 HUMIRA®

Expediente : 19939766
 Radicado : 2016187000
 Fecha : 26/12/2017
 Interesado : AbbVie S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 40mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

En pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira® ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica. Humira® induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Humira® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia

convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pjia, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira® puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Artritis relacionada con entesitis:

Humira® está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría

Humira está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

En adultos:

Hidradenitis supurativa: humira está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Contraindicaciones:

Episodios neurológicos

Los antagonistas del FNT, incluyendo humira, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de guillain barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de humira en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central,

preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de humira debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con humira fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad.

Del número total de individuos en los estudios clínicos con humira, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores.

Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicación.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 03320516; Mayo/2016
- Información para prescribir versión CCDS 03320516; Mayo/2016

Nuevas dosificación:

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Nuevas indicaciones:

Humira está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia.

Humira está indicado para psoriasis de uñas de moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con Humira realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con Humira realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda aprobar la indicación en pacientes con psoriasis en uñas puesto que el estudio allegado se realizó comparado contra placebo y no fue realizado con tratamientos activos convencionales, que permita evaluar la real eficacia y seguridad del producto.

Adicionalmente, la Sala no recomienda aceptar la indicación como agente de primera línea para psoriasis en placa dado que debe reservarse para aquellos pacientes que no han respondido a otras terapias locales y sistémicas convencionales o de primera línea

La Sala, recomienda aprobar la información únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Humira está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Nuevas dosificación:

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con

el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con Humira realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con Humira realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

Adicionalmente, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al anterior concepto.

B) PRODUCTOS DE SINTESIS QUIMICA

3.3.3 VIREX 400 mg TABLETAS VIREX TABLETAS 200 mg VIREX Z (800mg) VIREX FORTE VIREX SUSPENSION

Expediente : 19953713 / 33815 / 19930982 / 20040100 / 19913337
 Radicado : 2016184016 / 2016185658 / 2016185659 / 2016185661 / 2016185662
 Fecha : 20/12/2017
 Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 400mg de Aciclovir Base

Cada tableta contiene 200mg de Aciclovir Base

Cada tableta contiene 800mg de Aciclovir Base

Cada 32.2 g de polvo para reconstituir a 100mL contiene: 8 gramos de Aciclovir

Cada 32.2 g de polvo para reconstituir a 100mL contiene: 4 gramos de Aciclovir

Forma farmacéutica: Tableta, Suspensión

Indicaciones:

- **Tableta:**
Tratamiento de infecciones causadas por virus herpes simple tipo 1, virus herpes simple tipo 2 y virus varicela zoster.

Pacientes adultos herpes labial: Virex® se encuentra indicado en el tratamiento de herpes labial. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex® es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

Herpes genital: episodio inicial: Virex® se encuentra indicado en el tratamiento del episodio inicial de herpes genital en adultos inmunocompetentes. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex® es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente. Episodios recurrentes: Virex® se encuentra indicado en el tratamiento de episodios recurrentes de herpes genital en adultos inmunocompetentes. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex® es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

Terapia supresiva: Virex® se encuentra indicado como terapia de supresión crónica de episodios recurrentes de herpes genital en pacientes inmunocompetentes y en adultos infectados por el VIH. No han sido establecidas la eficacia y seguridad de Virex® para la supresión del herpes genital después de 1 año en pacientes inmunocompetentes y más allá de los 6 meses en pacientes infectados por el VIH. Reducción de la transmisión: Virex® se encuentra indicado para la reducción de la probabilidad de transmisión de herpes genital en adultos inmunocompetentes. No se ha establecido la eficacia de Virex® para la reducción de transmisión de herpes genital 12 meses después de cambiar de pareja. No se ha establecido la eficacia de Virex® para la reducción de transmisión del herpes genital en personas con múltiples parejas y parejas no heterosexuales. Las prácticas de relaciones sexuales seguras deben ser utilizadas con terapia de supresión. Herpes zoster: Virex® se encuentra indicado en el tratamiento de herpes zoster en adultos inmunocompetentes. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex® es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas. Pacientes pediátricos Virex® tabletas puede ser utilizado por pacientes pediátricos que puedan deglutir tabletas para el tratamiento de herpes labial, herpes genital inicial o recurrente y de varicela. La decisión de

que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

- Suspensión:
Puede ser utilizado en niños mayores de 2 años en el tratamiento de infecciones por virus herpes simple tipo I y tipo II y virus varicela zoster, tales como herpes labial, herpes genital inicial o recurrente y varicela.

Contraindicaciones:

- Tableta:
Hipersensibilidad al aciclovir. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal

Se encuentra contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad al aciclovir o al valaciclovir, o cualquier componente de la fórmula.

Advertencias: Virex® tabletas 200, 400 y 800 mg y suspensión están destinadas a administración oral exclusivamente. Falla renal, en algunos casos resultando en la muerte, se ha visto con el tratamiento con aciclovir. Insuficiencia renal aguda casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en:

- pacientes adultos mayores con o sin función renal reducida. Se debe tener precaución al administrar Virex a pacientes geriátricos y se recomienda reducir la dosis en pacientes con función renal alterada.
- pacientes que reciben fármacos nefrotóxicos: se debe tener precaución al administrar virex® a pacientes que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos.
- pacientes sin una adecuada hidratación: la precipitación de aciclovir en los túbulos renales se puede producir cuando la solubilidad (2,5 mg / ml) se excede en el líquido intratubular. La hidratación adecuada debe mantenerse en todos los pacientes. en caso de insuficiencia renal aguda y anuria, el paciente puede beneficiarse de la hemodiálisis hasta que la función renal es restaurada. Síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome hemolítico urémico (SPTT / SHU) en ensayos clínicos de aciclovir se han reportado casos de SPTT / SHU en pacientes con sida avanzado, pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea y en pacientes que han recibido trasplante renal, algunos de estos casos resultaron en muerte. El tratamiento con virex® debe interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas y alteraciones de pruebas de laboratorio compatibles con SPTT / SHU.

Advertencias que deben darse a los pacientes los pacientes deben ser instruidos a consultar su médico si presenta algún tipo de reacción adversa con el

medicamento, si queda embarazada o planea estarlo y si van a dar lactancia a su hijo mientras se encuentra en tratamiento con Virex®.

Herpes zoster: se debe aconsejar al paciente iniciar tratamiento tan pronto como sea posible después del diagnóstico de herpes zoster, ya que no hay datos de inicio del tratamiento 72 horas después de la aparición del RASH.

Herpes genital: los pacientes deben ser informados de que Virex® no cura el herpes genital. No hay datos que evalúen si Virex® previene la transmisión a otros de la infección. Ya que el herpes genital, es una enfermedad de transmisión sexual.

- Suspensión:
Hipersensibilidad al aciclovir. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión V 2.0 de 28/11/2016
- Información para prescribir CCDS V 2.0 de 28/11/2016

Nueva dosificación:

Posología y método de administración:
Posología

Tabla 1 Resumen: Pueden no estar todas las dosis recomendadas en todos los casos.

Herpes Oral	Primer episodio y recurrencias	Tabletas 200 mg 5 veces día por 5 días
		Tabletas 400 mg 3 veces día por 5 días ^a
		Ung. 5% 5 veces día por 4 días
		Suspensión 20mg/kg 5 veces día por 5 días ^{**}
Herpes Genital	Primer episodio	Tabletas 200 mg 5 veces día por 7-10 días
		Tabletas 400 mg 3 veces día por 7-10 días ^a
		Intravenoso 10mg/k/dosis 3 veces día 7-14 días ^{***}
	Recurrente	Tabletas 400 mg 3 veces día por 5 días ^a
		Tabletas 800 mg 2 veces día por 5 días
Supresión	Tabletas 400 mg 2 veces día	
Queratoconjuntivitis Herpética (HSV)	Primer episodio y recurrencias	Tabletas 400 mg 5 veces día por 10 días
		Ungüento oftálmico 5 veces día por 14 días [*]
		Intravenoso 5 mg/k/dosis 3 veces día por 7-14 días ^{***}

Herpes Neonatal		Intravenoso 20 mg/k/dosis 3 veces día por 14-21 días
Encefalitis Herpética		Intravenoso 10-15 mg/k/dosis 3 veces día por 14-21 días ****
Virus Varicela Zoster	Varicela	Tabletas 800 mg 5 veces día por 5-7 días ^b
		Suspensión 20mg/kg 4 veces día por 5 días** ^c
	Herpes Zoster	Intravenoso 10 mg/k/dosis 3 veces día por 7 días ^d
		Tabletas 800 mg 5 veces día por 7-10 días

** Dosis en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.

*** En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa. Una vez instaurado el tratamiento se puede evaluar el cambio a vía oral tabletas 400 mg vía oral 5 veces al día para completar esquema en caso de requerirse.

**** Dosis en adultos. En neonatos se manejan los mismos esquemas que en herpes neonatal.

A. En pacientes inmunocomprometidos la dosis recomendada por vía oral son tabletas de 400mg 5 veces al día por 7-10 días.

B. En los casos de Varicela durante el embarazo, se puede considerar utilizar esta dosis únicamente durante los primeros 10 días después del contacto.

C. La terapia antiviral debe utilizarse únicamente en aquellos pacientes que tengan riesgo de presentar enfermedad severa.

D. En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa. Una vez instaurado el tratamiento se puede evaluar el cambio a vía oral tabletas 800 mg 5 veces al día para completar esquema en caso de requerirse.

En el caso de que el clínico prefiera usar Virex® Suspensión y Virex Forte en pacientes adultos por circunstancias propias del paciente, la dosificación corresponderá a los mismos miligramos de las tabletas equiparado a mg por ml. Vale la pena resaltar que 5ml de Virex Forte contienen 400 mg de Aciclovir y 5ml de Virex Suspensión contienen 200 mg de Aciclovir. Es decir una tableta de Virex 400mg corresponden a 5ml de Virex Forte. La decisión de que presentación escoger dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

El tratamiento debe iniciarse preferiblemente en las primeras 48 a 72 horas de aparición de los signos o síntomas (ardor, prurito, entre otros). La dosis y duración del tratamiento con Aciclovir varía según la enfermedad a tratar, los síntomas y el estado inmune del paciente. No se deben aplicar más de 800 mg por dosis o más de 4 gramos al día.

Herpes oral:

La dosis recomendada de Virex® tabletas 200 mg para el tratamiento de herpes oral es de una tableta 5 veces al día por 5 días.

De Virex® tabletas 400 mg para el tratamiento del herpes oral es de una tableta tres veces al día por 5 días.

La dosis recomendada de Virex® suspensión y Virex® Forte en niños es de 20 mg/kg 5 veces día por 5 días, esta dosis es en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.

En el caso de que el clínico prefiera usar Virex® Suspensión y Virex Forte en pacientes adultos por circunstancias propias del paciente, la dosificación corresponderá a los mismos miligramos de las tabletas equiparado a mg por ml.

Herpes genital: Episodio inicial: La dosis recomendada de Virex® tabletas 200 mg para el tratamiento de herpes genital primer episodio es de una tableta 5 veces al día por 7 - 10 días.

La dosis recomendada de Virex® tabletas 400 mg para el tratamiento de herpes genital primer episodio es de una tableta 3 veces al día por 7 – 10 días.

En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

Episodios recurrentes: La dosis recomendada de Virex® tabletas para el tratamiento del herpes genital recurrente es de 400 mg tres veces al día durante 5 días o 800mg dos veces al día por 5 días.

Terapia supresiva: La dosis recomendada de Virex® para terapia de supresión crónica de herpes genital recurrente es de 400 mg dos veces al día. Puede utilizarse hasta por 12 meses, después de este tiempo se recomienda revisar si debe continuarse el medicamento.

Queratoconjuntivitis Herpética: La primera línea para estas manifestaciones herpéticas es intravenoso. En caso de requerir tratamiento con tabletas se recomienda utilizar tabletas 400 mg 5 veces al día por 10 días.

En el caso de que el clínico prefiera usar Virex® Suspensión y Virex Forte en pacientes adultos por circunstancias propias del paciente, la dosificación corresponderá a los mismos miligramos de las tabletas equiparado a mg por ml.

Varicela primaria: En niños la terapia antiviral debe utilizarse únicamente en aquellos pacientes que tengan riesgo de presentar enfermedad severa. Se recomienda utilizar Virex® suspensión o Virex® Forte a dosis 20mg/k cuatro veces al día por 5 días. Dosis en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.

En adultos se recomienda utilizar Virex® Z 800 mg 5 veces al día por 7 días.

En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

Herpes Zoster: La dosis recomendada de Virex® tabletas de 800 mg para el tratamiento de herpes zoster es de una tableta cinco veces al día durante 7 o 10 días según sea el caso. El tratamiento debe ser iniciado ante el primer signo o síntoma de herpes zoster y es más eficaz cuando se inicia dentro de las 48 primeras horas de la aparición de la erupción. En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

En el caso de que el clínico prefiera usar Virex® Suspensión y Virex Forte en pacientes adultos por circunstancias propias del paciente, la dosificación corresponderá a los mismos miligramos de las tabletas equiparado a mg por ml.

Pacientes con Insuficiencia Renal (Tabla 2) La dosis debe modificarse en los siguientes casos como esta descrito a continuación

DOSIFICACIÓN NORMAL	Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	AJUSTE DE DOSIS	
		DOSIS (mg)	Frecuencia o intervalo
200 mg 5 veces al día	>10	200	5 veces al día
	0-10	200	cada 12 horas
400 mg 3 veces al día	>10	400	3 veces al día
	0-10	200	Cada 12 horas
800 mg 5 veces al día	25-10	800	Cada 8 horas
	0-10	800	Cada 12 horas

Hemodiálisis: Durante la hemodiálisis, la vida media de Aciclovir después de la administración de Virex® es de aproximadamente 5 horas. Esto resulta en la disminución de aproximadamente el 60% de la concentración plasmática después de un periodo de 6 horas de hemodiálisis. El esquema de dosificación debe ajustarse para que el paciente reciba una dosis después de cada diálisis.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de infecciones causadas por Virus Herpes Simple Tipo 1, Virus Herpes Simple Tipo 2 y Virus Varicela Zoster.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Virex® se encuentra contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad al Aciclovir o al Valaciclovir, o cualquier componente de la formula.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Virex® tabletas 200, 400 y 800 mg, Suspensión y Forte están destinadas a administración oral exclusivamente. Falla renal, en algunos casos resultando en la muerte, se ha visto con el tratamiento con Aciclovir.

Insuficiencia Renal Aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en:

- Pacientes adultos mayores con o sin función renal reducida. Se debe tener precaución al administrar Virex a pacientes geriátricos y se recomienda reducir la dosis en pacientes con función renal alterada.
- Pacientes que reciben fármacos nefrotóxicos: Se debe tener precaución al administrar Virex® a pacientes que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos.
- Pacientes sin una adecuada hidratación: La precipitación de Aciclovir en los túbulos renales se puede producir cuando la solubilidad (2,5 mg / ml) se excede en el líquido intratubular. La hidratación adecuada debe mantenerse en todos los pacientes.

En caso de insuficiencia renal aguda y anuria, el paciente puede beneficiarse de la hemodiálisis hasta que la función renal es restaurada.

Síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome Hemolítico Urémico (SPTT / SHU)

En ensayos clínicos de Aciclovir se han reportado casos de SPTT / SHU en pacientes con SIDA avanzado, pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea y en pacientes que han recibido trasplante renal, algunos de estos casos resultaron en muerte. El tratamiento con Virex® debe interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas y alteraciones de pruebas de laboratorio compatibles con SPTT / SHU.

Advertencias que deben darse a los pacientes

Los pacientes deben ser instruidos a consultar su médico si presenta algún tipo de reacción adversa con el medicamento, si queda embarazada o planea estarlo y si van a dar lactancia a su hijo mientras se encuentra en tratamiento con Virex®

Herpes Zoster: Se debe aconsejar al paciente iniciar tratamiento tan pronto como sea posible después del diagnóstico de Herpes Zoster, ya que no hay datos de inicio del tratamiento 72 horas después de la aparición del Rash.

Herpes Genital: Los pacientes deben ser informados de que Virex® no cura el herpes genital. No hay datos que evalúen si Virex® previene la transmisión a otros de la infección. Ya que el herpes genital, es una enfermedad de transmisión sexual.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La coadministración con Probenecid y Cimetidina aumenta la vida media de Aciclovir y la Concentración plasmática del medicamento.

El uso de Aciclovir puede reducir la eficacia de medicamentos como tizanidina, ácido valproico, divalproato y fenitoina.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Categoría B.

No hay estudios adecuados y bien controlados de Valaciclovir o Aciclovir en mujeres embarazadas. Con base en datos de registro prospectivo de 749 embarazos, la tasa global de defectos de nacimiento en los bebés expuestos al Aciclovir en el útero es similar a la tasa de los menores de edad en población general. Virex® debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Un registro epidemiológico prospectivo del uso de Aciclovir durante el embarazo dio inicio en 1984 y terminó en abril de 1999. En este registro se realizó seguimiento a 749 embarazos, estas mujeres fueron expuestas a Aciclovir sistémico durante el primer trimestre de su embarazo, de estos embarazos se obtuvieron 756 neonatos. La tasa de ocurrencia de defectos de nacimiento se aproxima a la que se encuentra en la población general. Sin embargo, el bajo número de registro es insuficiente para evaluar el riesgo de los defectos menos comunes o para dar conclusiones fiables o definitivas con respecto a la seguridad del Aciclovir en mujeres embarazadas y los fetos en desarrollo.

En estudios de reproducción realizados en animales con dosis orales que proporcionaban hasta 10 y 7 veces los niveles plasmáticos humanos, durante el período de organogénesis principal en ratas y conejos, no revelaron evidencia de teratogénesis.

Lactancia

Después de la administración oral de una dosis de 500 mg de Virex® a 5 madres lactando, la concentración máxima de Aciclovir en leche materna alcanzo de 0,5 a 2,3 veces (media 1.4) la concentración sérica en circulación sistémica de la madre. El área bajo la curva (AUC) de Aciclovir en leche materna tuvo un rango entre 1.4 a 2.6 veces (media 2.2) que el AUC sérico de la madre. Una dosis materna de 500 mg de Virex® dos veces al día le proveería a un lactante una dosis oral de Aciclovir de 0.6mg/kg/día. Esto resultaría en menos del 2% de la exposición alcanzada con una dosis estándar para neonatos de 30mg/kg/día de Aciclovir intravenoso. Se debe tener precaución al administrar Virex® a la madre lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

No se conocen reportes del medicamento que indiquen que este puede alterar la capacidad de reacción del paciente, por tanto no se contraindica su uso para realizar actividades como conducir, operar maquinarias u otras actividades que requieran ánimo vigilante. Sin embargo, si el paciente llegara a presentar algún tipo de alteración en su

capacidad de reacción, se recomienda no realizar este tipo de actividades o suspender el medicamento según sea necesario.

Reacciones Adversas

Según enfermedad tratada se han observada los siguientes:

Herpes simple esquemas cortos: Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos de herpes genital fueron náuseas y vomito en 2.7% de los pacientes que recibieron el medicamento.

Administración a largo plazo: El evento adverso reportado con mayor frecuencia en tratamientos de supresión durante un año de tratamiento fueron nausea (4.8%) y diarrea (2.4%).

Herpes Zoster: El evento adverso más frecuente en ensayos clínicos de herpes zoster fue mareo (11.5%).

Varicela: El evento adverso más frecuente reportado en tres ensayos clínicos de tratamiento de varicela en niños con suspensión oral fue diarrea en 3.2% de 498 pacientes.

Reportados durante la practica clínica

Los siguientes han sido reportados por lo menos una vez en el periodo postcomercialización y algunos de ellos no se asegura que se hayan presentado debido al consumo de Aciclovir. Debido a que son reportados espontáneamente, no se puede realizar un estimado de prevalencia en la población general.

Generales: Anafilaxis, angioedema, fiebre, cefalea, edema periférico.

Sistema nervioso: Agitación, ataxia, coma, confusión, mareo, disartria, encefalopatía, alucinaciones, parestesia, convulsiones, somnolencia y tremor.

Digestivo: Diarrea, nausea, dolor estomacal.

Hematológico y linfático: Anemia, vasculitis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.

Tracto hepatobiliar y páncreas: Pruebas de función hepática alteradas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, ictericia.

Sobredosis

Se han reportado sobredosis de toma hasta de 20 gramos. Dentro de los eventos adversos que se han asociado a esto se ha presentado agitación, coma, convulsiones y letargia. La precipitación del Aciclovir en los túbulos renales puede ocurrir cuando la solubilidad se excede de 2.5mg/ml en el fluido intratubular.

Sobredosis se ha reportado posterior a la inyección de bolos de medicamento o de dosis inapropiadamente altas. Esto ha resultado en aumentos del BUN y de la creatinina y falla renal consecuente. Si existe falla renal y anuria, el paciente podría beneficiarse de hemodiálisis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar la solicitud puesto que se indica que las modificaciones solicitadas aplican únicamente para el producto Virex Forte, sin embargo al revisar se encuentra que la información esta para el resto de productos, por tanto el interesado debe presentar la información por separado para cada uno de los productos.

3.3.4 TAFINLAR® 50mg CÁPSULAS DURAS TAFINLAR® 75mg CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20066919 / 20102389
Radicado : 2016182995 / 2016182990
Fecha : 19/12/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada Cápsula dura contiene 50mg de Dabrafenib
Cada Cápsula dura contiene 75mg de Dabrafenib

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Indicaciones: Tafinlar® está indicado en el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico, con una mutación BRAF v600e.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:
Pirexia y eventos febriles no infecciosos serios: se reportó fiebre en estudios clínicos. En una minoría de casos, la fiebre estuvo acompañada de escalofríos intensos graves, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos condujeron a una insuficiencia renal aguda. La aparición de estos eventos febriles serios no infecciosos generalmente ocurrió dentro del primer mes de terapia. Se observaron eventos febriles no infecciosos graves en 1% de los pacientes en los estudios clínicos, los cuales respondieron bien a la interrupción y/o reducción de la dosis y la terapia de apoyo.

La terapia con tafinlar® debe ser interrumpida si la temperatura del paciente es $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$. Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a signos y síntomas de infección. Se puede reiniciar la administración de tafinlar® una vez que la fiebre se resuelva con el uso de una profilaxis adecuada con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o acetaminofén. Si la fiebre está asociada con otros signos o síntomas graves, se debe reiniciar la administración de tafinlar® a una dosis reducida una vez que la fiebre se resuelva, y según lo indique la clínica.

Carcinoma cutáneo de células escamosas (cuscc por sus siglas en inglés): se han reportado casos de cuscc (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo de queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con tafinlar®. Se debe realizar una exploración de la piel antes de iniciar la administración de tafinlar® y durante el tratamiento con tafinlar®, cada 2 meses durante los primeros 6 meses de terapia, y luego a intervalos de 3 meses a partir de entonces. Se debe contemplar una exploración adicional 2 meses después de la suspensión de la administración de tafinlar®.

Los casos de cuscc deben manejarse a través de una escisión dermatológica, y se debe continuar el tratamiento con tafinlar® sin ningún ajuste posológico. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente a su médico si desarrollan nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario: se han reportado nuevos casos de melanoma primario en pacientes tratados con tafinlar®. Estos fueron identificados dentro de los primeros 5 meses de terapia y no ameritaron una modificación del tratamiento distinta de la escisión. La monitorización de lesiones cutáneas debe llevarse a cabo de acuerdo con lo descrito para cuscc.

Neoplasias malignas no cutáneas: experimentos in vitro han demostrado una activación paradójica de señalización de mapkinasa en células con brafwild type (o de tipo salvaje) que estuvieron expuestas a inhibidores de braf. Esto podría conducir a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas no cutáneas, incluyendo aquellas con mutaciones ras, en pacientes tratados con tafinlar®. Se debe monitorizar a los pacientes según se indique clínicamente.

Uveítis: se han reportado reacciones oftalmológicas, incluyendo uveítis e iritis. Monitorizar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas visuales (tales como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) durante la terapia.

Advertencias y precauciones:

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

- Modificación de dosificación y grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones, reacciones adversas y sobredosis.
- Inserto (NPI) Ref. No. 2016-PSB/GLC-0835-s, fecha de distribución 29 de junio de 2016
- Declaración Sucinta (BSS), Ref. No. 2016-PSB/GLC-0835-s, fecha de distribución 29 de junio de 2016

Nueva posológica y grupo etario:

Posología y administración

El tratamiento con Tafinlar debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Adultos

La eficacia y la seguridad de Tafinlar no se ha establecido en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal (sin mutación o wild-type). Tafinlar no debe utilizarse en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal.

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada.

Cuando Tafinlar se utilice en combinación con trametinib es necesario consultar la información relativa a la prescripción del trametinib.

La dosis recomendada de Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib, es de 150 mg dos veces al día (lo que supone una dosis diaria total de 300 mg).

Tafinlar se debe tomar al menos una hora antes o dos horas después de una comida, dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre dos dosis. Tafinlar se debe tomar a aproximadamente la misma hora todos los días.

Cuando se administran Tafinlar y trametinib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de trametinib a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de Tafinlar.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Tafinlar, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 6 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Monoterapia y tratamiento combinado con trametinib

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento.

No se recomienda modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento en el caso de las reacciones adversas de carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo o nuevo melanoma primario.

El tratamiento debe interrumpirse si la temperatura corporal del paciente es igual o superior a 38,5 °C. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección.

Las reducciones de dosis recomendadas y las recomendaciones para la modificación de la dosis se muestran en la Tabla 1 y en la Tabla 2, respectivamente. No se recomienda modificar la dosis de modo que la dosis resultante sea inferior a 50 mg dos veces al día.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Tafinlar

Nivel de dosis	Dosis de Tafinlar
Dosis completa	150 mg dos veces al día
Primera reducción	100 mg dos veces al día
Segunda reducción	75 mg dos veces al día
Tercera reducción	50 mg dos veces al día

Tabla 2 Esquema de modificación de la dosis de Tafinlar

Grado (CTC-AE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

* Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTC-AE] v4.0*).

Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Tafinlar no debe superar los 150 mg dos veces al día.

Si se producen toxicidades relacionadas con el tratamiento cuando Tafinlar se utiliza en combinación con trametinib, la reducción de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Tafinlar:

- Fiebre
- Uveítis

Actuación en caso de fiebre: Cuando se utiliza Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib, se debe interrumpir el tratamiento con Tafinlar si la temperatura del paciente alcanza o supera los 38,5 °C; el trametinib se debe seguir administrando a la misma dosis. Debe instaurarse un tratamiento con antitérmicos como ibuprofeno o paracetamol. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección.

Una vez resuelta la fiebre, se puede reanudar la administración de Tafinlar, con la debida profilaxis antifebril, bien:

- Con el mismo nivel de dosis;
- Reduciendo la dosis en un nivel si la fiebre es recurrente o ha cursado con otros síntomas severos como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal.

Se debe considerar el uso de corticoesteroides orales cuando los antitérmicos sean insuficientes.

Actuación en caso de uveítis: No es necesario modificar la dosis mientras se pueda controlar la inflamación ocular con un tratamiento local eficaz. Si la uveítis no responde al tratamiento ocular local, se debe interrumpir la administración de Tafinlar hasta la resolución de la inflamación ocular y, después, reanudar el tratamiento con Tafinlar reduciendo un nivel la dosis. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Consulte las pautas de modificación de la dosis en la información relativa a la prescripción de trametinib.

Poblaciones especiales
Pacientes con disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción renal leve y moderada no tenía un efecto significativo en la depuración de Tafinlar administrado por vía oral ni en la concentración de sus metabolitos. No existen datos clínicos en pacientes con disfunción renal severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Pacientes con disfunción hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática leve. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción hepática leve no tenía un efecto significativo en la depuración del dabrafenib oral ni en la concentración de sus metabolitos. No existen datos clínicos en pacientes con disfunción hepática de moderada a severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. El metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación de Tafinlar y sus metabolitos, por lo que los pacientes con disfunción hepática de moderada a severa pueden presentar un aumento de la exposición. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tafinlar en pacientes pediátricos. No se recomienda el uso de Tafinlar en ese grupo etario.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años

Nuevas indicaciones:

Tafinlar en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600.

Tafinlar en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600E.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Advertencias y precauciones

Consulte toda la información relativa a la prescripción de trametinib en el apartado

Fiebre:

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib. En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209], 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211], 2% de grado 3). En pacientes con melanoma que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de dabrafenib («Tafinlar 150 mg») dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado eventos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de trametinib.

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo:

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo mixto de queratoacantoma) en pacientes tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib. En un estudio de fase III en pacientes con melanoma, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafinlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90% de los pacientes que recibían Tafinlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafinlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses durante 6 meses tras la interrupción definitiva del tratamiento con Tafinlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante escisión dermatológica y el tratamiento con Tafinlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario:

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafinlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante escisión, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasia maligna no cutánea secundaria/recurrente:

En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-quinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafinlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafinlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafinlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias/recurrentes durante un periodo de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis:

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma se ha notificado pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con Tafinlar. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma, y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. El dolor abdominal idiopático se debe investigar de inmediato, con determinación de la amilasa y lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de Tafinlar tras un episodio de pancreatitis.

Uveítis:

El tratamiento con Tafinlar se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida la iritis). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) durante el tratamiento.

Hemorragia

En pacientes tratados con Tafinlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes tratados con Tafinlar en combinación con trametinib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes es necesario solicitar asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irreseccable o metastásico

Tafinlar en monoterapia:

El perfil toxicológico de Tafinlar en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia que incluyeron 578 pacientes afectados por melanoma metastásico irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con Tafinlar durante más de 6 meses. En la población conjunta para el análisis de seguridad de Tafinlar, los eventos adversos más frecuentes (frecuencia $\geq 15\%$) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, exantema y vómitos.

Tratamiento combinado con Tafinlar y trametinib:

La seguridad del tratamiento con Tafinlar en combinación con trametinib se ha evaluado en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF, tratados con 150 mg de dabrafenib («Tafinlar 150 mg») administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib administrado por vía oral una vez al día. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas durante el tratamiento combinado con Tafinlar y trametinib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, exantema, artralgia, hipertensión, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Tafinlar en monoterapia y en la Tabla 4 para Tafinlar en combinación con trametinib. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. En cada categoría de frecuencia, los eventos adversos se presentan por orden de severidad decreciente. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3 Eventos adversos asociados a Tafinlar en monoterapia

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Rinofaringitis	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)	
Papiloma	Muy frecuente
Acrocordón (fibroma blando), carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo incluido el CCE de la piel, el CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma, queratosis seborreica	Frecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad	Infrecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Disminución del apetito	Muy frecuente
Hipofosfatemia Hiperglucemia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Muy frecuente
Trastornos oculares	
Uveítis	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, vómitos, diarrea	Muy frecuente
Estreñimiento	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Efectos cutáneos (exantema, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, xerodermia, eritema, prurito)	Frecuente
Paniculitis	Infrecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad	Muy frecuente
Trastornos renales	
Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda	Infrecuente
Nefritis tubulointersticial	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Astenia, escalofríos, fatiga, fiebre	Muy frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente

La Tabla 4 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Tafinlar en combinación con trametinib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 ($N = 209$) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 ($N = 209$) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 ($N = 350$).

Tabla 4 Eventos adversos asociados al uso combinado de Tafinlar y trametinib

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) $n = 209$	Datos de seguridad combinados de MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v) $n = 559$
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías urinarias	Muy frecuente	Frecuente
Rinofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	Datos de seguridad combinados de MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v) <i>n</i> = 559
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Exantema pustuloso	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma cutáneo	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (fibroma blando)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiper glucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Deficiencia visual	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	Datos de seguridad combinados de MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v) <i>n</i> = 559
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfoedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Xerostomía	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Xerodermia	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Exantema	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	Datos de seguridad combinados de MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v) <i>n</i> = 559
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Incremento de la creatina fosfocinasa en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosas	Frecuente	Frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
		MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209
Aspartato aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	Frecuente
γ -glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
1) La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales.		

Interacciones

Efectos de otros fármacos sobre Tafinlar:

Los estudios *in vitro* indican que el dabrafenib se metaboliza principalmente por las enzimas 2C8 y 3A4 del citocromo P450 (CYP2C8 y CYP3A4). Los datos farmacocinéticos mostraron un incremento en la $C_{m\acute{a}x}$ (33%) y la AUC (71%) del dabrafenib tras dosis múltiples cuando el medicamento se administró conjuntamente con ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4); asimismo, la AUC del hidroxidabrafenib y el desmetil-dabrafenib aumentó un 82% y un 68%, respectivamente. Se observó una disminución (del 16%) en la AUC del carboxidabrafenib. La administración simultánea de dabrafenib y gemfibrozilo (un inhibidor de CYP2C8) provocó un incremento (del 47%) de la AUC del dabrafenib tras dosis múltiples, sin cambios relevantes en la concentración de los metabolitos. Es probable que los medicamentos que sean inhibidores o inductores potentes del CYP2C8 o CYP3A4 aumenten o reduzcan, respectivamente, las concentraciones de dabrafenib. Si es posible, se debe evaluar la posibilidad de administrar fármacos alternativos durante el tratamiento con Tafinlar. Se debe tener cautela a la hora de administrar inhibidores potentes de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir, gemfibrozilo) o inductores potentes de dichas enzimas (p. ej. rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipérico o hierba de san Juan) conjuntamente con Tafinlar.

Medicamentos que afectan al pH gástrico:

Los medicamentos que alteran el pH del tubo digestivo superior (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂, antiácidos) pueden alterar la solubilidad del dabrafenib y reducir su biodisponibilidad. No obstante, no se han realizado ensayos clínicos formales para evaluar el efecto de los medicamentos que alteran el pH gástrico sobre la exposición sistémica al dabrafenib. Cuando se administra Tafinlar de forma concomitante con un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista de los receptores H₂ o un antiácido, es posible que se reduzca la exposición sistémica al dabrafenib, y se desconoce el efecto sobre su eficacia.

Efectos de Tafinlar sobre otros medicamentos:

El dabrafenib induce el metabolismo mediado por CYP3A4 y CYP2C9 y quizá pueda inducir otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). El dabrafenib también puede inducir determinados transportadores como la glucoproteína P (P-gp). En un estudio clínico en 12 pacientes que recibieron una dosis única de midazolam (un sustrato de CYP3A4), la $C_{m\acute{a}x}$ y la AUC disminuyeron un 61% y un 74%, respectivamente, con la administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de Tafinlar dos veces al día. En otro estudio en 14 pacientes, la administración de dosis múltiples de Tafinlar disminuyó la AUC de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) y R-warfarina (sustrato de CYP3A4/CYP1A2) tras la administración de una única dosis en un 37% y un 33%, respectivamente, con un pequeño incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ (18% y 19%, respectivamente). La coadministración de dabrafenib con medicamentos afectados por la inducción de CYP3A4 o CYP2C9, como los anticonceptivos hormonales, la warfarina o la dexametasona, puede dar lugar a una disminución de sus concentraciones y una pérdida de eficacia. Si la administración concomitante de estos medicamentos es necesaria, se debe vigilar a los pacientes para detectar una pérdida de la eficacia o considerar la sustitución de estos medicamentos.

Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

Combinación con trametinib:

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y 2 mg de dabrafenib una vez al día provocó un aumento del 16% en la $C_{m\acute{a}x}$ del dabrafenib y del 23% en su AUC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad del trametinib, correspondiente a una disminución del 12% de la AUC, cuando Tafinlar se administra en combinación con dabrafenib. Estos cambios en la $C_{m\acute{a}x}$ y la AUC del dabrafenib y el trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consulte en la información relativa a la prescripción de dabrafenib las directrices sobre interacciones farmacológicas asociadas al dabrafenib en monoterapia.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Tafinlar puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Tafinlar durante el embarazo. En estudios sobre la función reproductora en animales (ratas), el dabrafenib indujo embriotoxicidad y teratogenia. Tras una exposición prenatal al dabrafenib en concentraciones de 0,5 veces las alcanzadas en el ser humano tras la administración de la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día se observó una mayor incidencia de casos de retraso en el desarrollo esquelético y de peso fetal reducido. Tras una exposición prenatal al dabrafenib en concentraciones 3 veces mayores que las alcanzadas en el ser humano tras la administración de la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día se observaron casos de muerte embrionaria, comunicación

interventricular y alteraciones en la forma del timo. Debe advertirse a las pacientes embarazadas del riesgo para el feto.

Datos en animales

En un estudio combinado en ratas para investigar los efectos sobre el desarrollo embrionario, los animales recibieron dabrafenib por vía oral en dosis de hasta 300 mg/kg/día durante el periodo de la organogénesis. Con ≥ 20 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 4,1 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$, lo que corresponde aproximadamente a 0,5 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de retrasos en el desarrollo esquelético y peso fetal reducido. Con una dosis de 300 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 22,6 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$, lo que corresponde aproximadamente a 3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre el efecto de Tafinlar sobre el niño amamantado ni sobre el efecto de Tafinlar en la producción de leche materna. Como numerosos fármacos pasan a la leche materna humana, y ante la posibilidad de reacciones adversas causadas por Tafinlar en los lactantes amamantados, debe advertirse a las mujeres lactantes de los riesgos para el niño. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño deben sopesarse con la necesidad clínica de que la madre reciba Tafinlar y con los posibles efectos adversos sobre el lactante causados por Tafinlar o por la enfermedad subyacente de la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear de que en estudios en animales se ha demostrado que Tafinlar es nocivo para el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas utilicen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos accidentales inferior al 1%) durante el tratamiento con Tafinlar y durante las cuatro semanas posteriores a la finalización de dicho tratamiento.

Tafinlar puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo, como los métodos de barrera.

Esterilidad

No hay datos al respecto en seres humanos. En animales, se han observado efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos. Debe informarse a los pacientes varones del riesgo de afectación de la espermatogénesis, afectación que puede ser irreversible.

Sobredosis

Signos y síntomas

Hasta ahora se tienen escasos antecedentes de sobredosis de Tafinlar. La dosis máxima de Tafinlar administrada durante los ensayos clínicos fue de 600 mg (300 mg dos veces al día).

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para tratar la sobredosis de Tafinlar. Los pacientes que sufran reacciones adversas deben recibir el tratamiento sintomático apropiado. Si se sospecha una sobredosis, se debe interrumpir la administración de Tafinlar e iniciar un tratamiento sintomático. El manejo posterior debe realizarse según esté clínicamente indicado o conforme a las recomendaciones del centro nacional de toxicología, si existen.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modifican de dosificación y grupo etario.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de interacciones, reacciones adversas y sobredosis.**
- **Inserto (NPI) Ref. No. 2016-PSB/GLC-0835-s, fecha de distribución 29 de junio de 2016**
- **Declaración Sucinta (BSS), Ref. No. 2016-PSB/GLC-0835-s, fecha de distribución 29 de junio de 2016**

Nueva posológica y grupo etario:

Posología y administración

El tratamiento con Tafinlar debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Adultos

La eficacia y la seguridad de Tafinlar no se ha establecido en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal (sin mutación o wild-type). Tafinlar no debe utilizarse en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal.

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada.

Cuando Tafinlar se utilice en combinación con trametinib es necesario consultar la información relativa a la prescripción del trametinib.

La dosis recomendada de Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib, es de 150 mg dos veces al día (lo que supone una dosis diaria total de 300 mg).

Tafinlar se debe tomar al menos una hora antes o dos horas después de una comida, dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre dos dosis. Tafinlar se debe tomar a aproximadamente la misma hora todos los días.

Cuando se administran Tafinlar y trametinib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de trametinib a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de Tafinlar.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Tafinlar, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 6 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Monoterapia y tratamiento combinado con trametinib

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento.

No se recomienda modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento en el caso de las reacciones adversas de carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo o nuevo melanoma primario.

El tratamiento debe interrumpirse si la temperatura corporal del paciente es igual o superior a 38,5 °C. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección.

Las reducciones de dosis recomendadas y las recomendaciones para la modificación de la dosis se muestran en la Tabla 1 y en la Tabla 2, respectivamente.

No se recomienda modificar la dosis de modo que la dosis resultante sea inferior a 50 mg dos veces al día.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Tafinlar

Nivel de dosis	Dosis de Tafinlar
Dosis completa	150 mg dos veces al día
Primera reducción	100 mg dos veces al día
Segunda reducción	75 mg dos veces al día
Tercera reducción	50 mg dos veces al día

Tabla 2 Esquema de modificación de la dosis de Tafinlar

Grado (CTC-AE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

* Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTC-AE] v4.0*).

Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Tafinlar no debe superar los 150 mg dos veces al día.

Si se producen toxicidades relacionadas con el tratamiento cuando Tafinlar se utiliza en combinación con trametinib, la reducción de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Tafinlar:

- Fiebre
- Uveítis

Actuación en caso de fiebre: Cuando se utiliza Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib, se debe interrumpir el tratamiento con Tafinlar si la temperatura del paciente alcanza o supera los 38,5 °C; el trametinib se debe seguir administrando a la misma dosis. Debe instaurarse un tratamiento con antitérmicos como ibuprofeno o paracetamol. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección.

Una vez resuelta la fiebre, se puede reanudar la administración de Tafinlar, con la debida profilaxis antifebril, bien:

- Con el mismo nivel de dosis;
- Reduciendo la dosis en un nivel si la fiebre es recurrente o ha cursado con otros síntomas severos como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal.

Se debe considerar el uso de corticoesteroides orales cuando los antitérmicos sean insuficientes.

Actuación en caso de uveítis: No es necesario modificar la dosis mientras se pueda controlar la inflamación ocular con un tratamiento local eficaz. Si la uveítis no responde al tratamiento ocular local, se debe interrumpir la administración de Tafinlar hasta la resolución de la inflamación ocular y, después, reanudar el tratamiento con Tafinlar reduciendo un nivel la dosis. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Consulte las pautas de modificación de la dosis en la información relativa a la prescripción de trametinib.

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción renal leve y moderada no tenía un efecto significativo en la depuración de Tafinlar administrado por vía oral ni en la concentración de sus metabolitos. No existen datos clínicos en pacientes con disfunción renal severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Pacientes con disfunción hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática leve. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción hepática leve no tenía un

efecto significativo en la depuración del dabrafenib oral ni en la concentración de sus metabolitos. No existen datos clínicos en pacientes con disfunción hepática de moderada a severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. El metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación de Tafinlar y sus metabolitos, por lo que los pacientes con disfunción hepática de moderada a severa pueden presentar un aumento de la exposición. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tafinlar en pacientes pediátricos. No se recomienda el uso de Tafinlar en ese grupo etario.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años

Nuevas indicaciones:

Tafinlar en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600.

Tafinlar en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600E.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Advertencias y precauciones

Consulte toda la información relativa a la prescripción de trametinib en el apartado

Fiebre:

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib. En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209], 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211], 2% de grado 3). En pacientes con melanoma que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de dabrafenib («Tafinlar 150 mg») dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento.

Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos.

Se han observado eventos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de trametinib.

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo:

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo mixto de queratoacantoma) en pacientes tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib. En un estudio de fase III en pacientes con melanoma, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafinlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90% de los pacientes que recibían Tafinlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafinlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses durante 6 meses tras la interrupción definitiva del tratamiento con Tafinlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante escisión dermatológica y el tratamiento con Tafinlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario:

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafinlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante escisión, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasia maligna no cutánea secundaria/recurrente:

En experimentos *in vitro* se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-cinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafenlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafenlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafenlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafenlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias/recurrentes durante un periodo de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis:

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma se ha notificado pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con Tafenlar. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma, y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. El dolor abdominal idiopático se debe investigar de inmediato, con determinación de la amilasa y lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de Tafenlar tras un episodio de pancreatitis.

Uveítis:

El tratamiento con Tafenlar se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida la iritis). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) durante el tratamiento.

Hemorragia

En pacientes tratados con Tafenlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes tratados con Tafenlar en combinación con trametinib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes es necesario solicitar asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irreseccable o metastásico

Tafinlar en monoterapia:

El perfil toxicológico de Tafinlar en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia que incluyeron 578 pacientes afectados por melanoma metastásico irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con Tafinlar durante más de 6 meses. En la población conjunta para el análisis de seguridad de Tafinlar, los eventos adversos más frecuentes (frecuencia $\geq 15\%$) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, exantema y vómitos.

Tratamiento combinado con Tafinlar y trametinib:

La seguridad del tratamiento con Tafinlar en combinación con trametinib se ha evaluado en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF, tratados con 150 mg de dabrafenib («Tafinlar 150 mg») administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib administrado por vía oral una vez al día. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas durante el tratamiento combinado con Tafinlar y trametinib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, exantema, artralgia, hipertensión, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Tafinlar en monoterapia y en la Tabla 4 para Tafinlar en combinación con trametinib. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. En cada categoría de frecuencia, los eventos adversos se presentan por orden de severidad decreciente. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3 Eventos adversos asociados a Tafinlar en monoterapia

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Rinofaringitis	Frecuente
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)	
Papiloma	Muy frecuente
Acrocordón (fibroma blando), carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo incluido el CCE de la piel, el CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma, queratosis seborreica	Frecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad	Infrecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Disminución del apetito	Muy frecuente
Hipofosfatemia Hiperglucemia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Muy frecuente
Trastornos oculares	
Uveítis	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	

Náuseas, vómitos, diarrea	Muy frecuente
Estreñimiento	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Efectos cutáneos (exantema, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, xerodermia, eritema, prurito)	Frecuente
Paniculitis	Infrecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad	Muy frecuente
Trastornos renales	
Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda	Infrecuente
Nefritis tubulointersticial	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Astenia, escalofríos, fatiga, fiebre	Muy frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente

La Tabla 4 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Tafinlar en combinación con trametinib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 ($N = 209$) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 ($N = 209$) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 ($N = 350$).

Tabla 4 Eventos adversos asociados al uso combinado de Tafinlar y trametinib

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	Datos de seguridad combinados de MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v) <i>n</i> = 559
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías urinarias	Muy frecuente	Frecuente
Rinofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Exantema pustuloso	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma cutáneo	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (fibroma blando)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiperglucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	Datos de seguridad combinados de MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v) <i>n</i> = 559
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Deficiencia visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Xerostomía	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	Datos de seguridad combinados de MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v) <i>n</i> = 559
Xerodermia	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Exantema	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosas	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	Datos de seguridad combinados de MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v) <i>n</i> = 559
Síndrome pseudogripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	Frecuente
γ -glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
1) La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales.		

Interacciones

Efectos de otros fármacos sobre Tafinlar:

Los estudios *in vitro* indican que el dabrafenib se metaboliza principalmente por las enzimas 2C8 y 3A4 del citocromo P450 (CYP2C8 y CYP3A4). Los datos farmacocinéticos mostraron un incremento en la $C_{m\acute{a}x}$ (33%) y la AUC (71%) del dabrafenib tras dosis múltiples cuando el medicamento se administró conjuntamente con ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4); asimismo, la AUC del hidroxidabrafenib y el desmetil-dabrafenib aumentó un 82% y un 68%, respectivamente. Se observó una disminución (del 16%) en la AUC del carboxidabrafenib. La administración simultánea de dabrafenib y gemfibrozilo (un inhibidor de CYP2C8) provocó un incremento (del 47%) de la AUC del dabrafenib tras dosis múltiples, sin cambios relevantes en la concentración de los metabolitos. Es probable que los medicamentos que sean inhibidores o inductores potentes del CYP2C8 o CYP3A4 aumenten o reduzcan, respectivamente, las concentraciones de dabrafenib. Si es posible, se debe evaluar la posibilidad de administrar fármacos alternativos durante el tratamiento con Tafinlar. Se debe tener cautela a la hora de administrar inhibidores potentes de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir, gemfibrozilo) o inductores potentes de dichas enzimas (p. ej. rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipérico o hierba de san Juan) conjuntamente con Tafinlar.

Medicamentos que afectan al pH gástrico:

Los medicamentos que alteran el pH del tubo digestivo superior (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂, antiácidos) pueden

alterar la solubilidad del dabrafenib y reducir su biodisponibilidad. No obstante, no se han realizado ensayos clínicos formales para evaluar el efecto de los medicamentos que alteran el pH gástrico sobre la exposición sistémica al dabrafenib. Cuando se administra Tafinlar de forma concomitante con un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista de los receptores H₂ o un antiácido, es posible que se reduzca la exposición sistémica al dabrafenib, y se desconoce el efecto sobre su eficacia.

Efectos de Tafinlar sobre otros medicamentos:

El dabrafenib induce el metabolismo mediado por CYP3A4 y CYP2C9 y quizá pueda inducir otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). El dabrafenib también puede inducir determinados transportadores como la glucoproteína P (P-gp). En un estudio clínico en 12 pacientes que recibieron una dosis única de midazolam (un sustrato de CYP3A4), la C_{máx} y la AUC disminuyeron un 61% y un 74%, respectivamente, con la administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de Tafinlar dos veces al día. En otro estudio en 14 pacientes, la administración de dosis múltiples de Tafinlar disminuyó la AUC de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) y R-warfarina (sustrato de CYP3A4/CYP1A2) tras la administración de una única dosis en un 37% y un 33%, respectivamente, con un pequeño incremento de la C_{máx} (18% y 19%, respectivamente). La coadministración de dabrafenib con medicamentos afectados por la inducción de CYP3A4 o CYP2C9, como los anticonceptivos hormonales, la warfarina o la dexametasona, puede dar lugar a una disminución de sus concentraciones y una pérdida de eficacia. Si la administración concomitante de estos medicamentos es necesaria, se debe vigilar a los pacientes para detectar una pérdida de la eficacia o considerar la sustitución de estos medicamentos.

Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

Combinación con trametinib:

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y 2 mg de dabrafenib una vez al día provocó un aumento del 16% en la C_{máx} del dabrafenib y del 23% en su AUC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad del trametinib, correspondiente a una disminución del 12% de la AUC, cuando Tafinlar se administra en combinación con dabrafenib. Estos cambios en la C_{máx} y la AUC del dabrafenib y el trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consulte en la información relativa a la prescripción de dabrafenib las directrices sobre interacciones farmacológicas asociadas al dabrafenib en monoterapia.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Tafinlar puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Tafinlar durante el embarazo. En estudios sobre la función reproductora en animales (ratas), el dabrafenib indujo embriotoxicidad y teratogenia. Tras una exposición prenatal al dabrafenib en concentraciones de 0,5 veces las alcanzadas en el ser humano tras la administración de la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día se observó una mayor incidencia de casos de retraso en el desarrollo esquelético y de peso fetal reducido. Tras una exposición prenatal al dabrafenib en concentraciones 3 veces mayores que las alcanzadas en el ser humano tras la administración de la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día se observaron casos de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo. Debe advertirse a las pacientes embarazadas del riesgo para el feto.

Datos en animales

En un estudio combinado en ratas para investigar los efectos sobre el desarrollo embrionofetal, los animales recibieron dabrafenib por vía oral en dosis de hasta 300 mg/kg/día durante el periodo de la organogénesis. Con ≥ 20 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 4,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, lo que corresponde aproximadamente a 0,5 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de retrasos en el desarrollo esquelético y peso fetal reducido. Con una dosis de 300 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 22,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, lo que corresponde aproximadamente a 3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre el efecto de Tafinlar sobre el niño amamantado ni sobre el efecto de Tafinlar en la producción de leche materna. Como numerosos fármacos pasan a la leche materna humana, y ante la posibilidad de reacciones adversas causadas por Tafinlar en los lactantes amamantados, debe advertirse a las mujeres lactantes de los riesgos para el niño. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño deben sopesarse con la necesidad clínica de que la madre reciba Tafinlar y con los posibles efectos adversos sobre el lactante causados por Tafinlar o por la enfermedad subyacente de la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear de que en estudios en animales se ha demostrado que Tafinlar es nocivo para el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas utilicen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos accidentales inferior al 1%) durante el tratamiento con Tafinlar y durante las cuatro semanas posteriores a la finalización de dicho tratamiento.

Tafinlar puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo, como los métodos de barrera.

Esterilidad

No hay datos al respecto en seres humanos. En animales, se han observado efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos. Debe informarse a los pacientes varones del riesgo de afectación de la espermatogénesis, afectación que puede ser irreversible.

Sobredosis

Signos y síntomas

Hasta ahora se tienen escasos antecedentes de sobredosis de Tafinlar. La dosis máxima de Tafinlar administrada durante los ensayos clínicos fue de 600 mg (300 mg dos veces al día).

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para tratar la sobredosis de Tafinlar. Los pacientes que sufran reacciones adversas deben recibir el tratamiento sintomático apropiado. Si se sospecha una sobredosis, se debe interrumpir la administración de Tafinlar e iniciar un tratamiento sintomático. El manejo posterior debe realizarse según esté clínicamente indicado o conforme a las recomendaciones del centro nacional de toxicología, si existen.

3.3.5 BLEOMICINA 15 UI

Expediente : 20092577
 Radicado : 2016185070
 Fecha : 21/12/2016
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada ampolla contiene 15UI de Bleomicina (Sulfato)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas, carcinoma testicular y linfomas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, grupos etareos menores hasta que se demuestre su inocuidad. Reacciones de tipo anafiláctico concomitante. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas, renales y pulmonares. Uso concomitante con otros antineoplásicos.

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

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas, carcinoma testicular y linfomas. Uso pediátrico en las indicaciones oncológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la carta allegada por el INVIMA consistía en una invitación a instar a los titulares de productos con ciertos principios activos con el fin de recolectar información y soportes de las indicaciones mencionadas y surtir al trámite pertinente ante este instituto.

3.3.6 METREXATO® (METOTREXATO SODICO 2,5 mg)

Expediente : 20109362
 Radicado : 2016185060
 Fecha : 21/12/2016
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de Metotrexato Sódico equivalente a metotrexato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y psoriasis. Artritis psoriatica, y alternativo en artritis reumatoidea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, daño hepático y/o renal, discrasias sanguíneas preexistentes.

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

Nuevas indicaciones:

- Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, Linfosarcoma y psoriasis. Artritis Psoriática, antiinmunopatías tales como artritis reumatoidea.
- Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodking

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la carta allegada por el INVIMA consistía en una invitación a instar a los titulares de productos con ciertos principios activos con el fin de recolectar información y soportes de las indicaciones mencionadas y surtir al trámite pertinente ante este instituto.

3.3.7 CISPLATINO 50 mg/100 mL

Expediente : 20013777
 Radicado : 2016185068
 Fecha : 21/12/2017
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada vial con 100mL contiene 50mg de Cisplatino

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de cáncer testicular, cáncer metastásico de ovario. Cáncer avanzado de vejiga.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, daño renal o auditivo, depresión de la médula ósea, embarazo durante el tratamiento deben realizarse análisis periódicos de la función sanguínea.

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

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de cáncer testicular, cáncer metastásico de ovario. Cáncer avanzado de vejiga, melanoma maligno y osteosarcoma.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las nuevas indicaciones así:

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de cáncer testicular, cáncer metastásico de ovario. Cáncer avanzado de vejiga, melanoma maligno y osteosarcoma.

3.3.8 CITARABINA 500 mg/10 mL

Expediente : 20014765
 Radicado : 2016185066
 Fecha : 21/12/2017
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada frasco ampolla con 10mL de solución inyectable contiene 500mg de Citarabina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos para la inducción de la remisión y/ o mantenimiento en pacientes con leucemia aguda mieloide de niños y adultos. Útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a éste medicamento. Embarazo, adminístrese con precaución en pacientes con depresión de la medula ósea seguida a radio terapia o terapia con otros antineoplásicos, durante la terapia de inducción, deberá realizarse recuentos diarios de plaquetas y leucocitos y realizarse exámenes de médula ósea, después de que los blastos hayan desaparecido de la sangre periférica.

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

Nuevas indicaciones:

- Solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos para la inducción de la remisión y/ o mantenimiento en pacientes con leucemia aguda mieloide de niños y adultos. Útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia.
- Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodgkin B estados avanzados (Riesgo 3 y 4 incluye el estadio III del grupo de riesgo 2) con el protocolo BFM-90/95
- Uso pediátrico específicamente en linfoma No Hodgkinanaplástico de célula grande en estados I y II con protocolo BFM 90/95
- Uso pediátrico específicamente en linfoma anaplásico en estados avanzados con el protocolo BFM 90/95
- Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodgkinlinfoblástico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la carta allegada por el INVIMA consistía en una invitación a instar a los titulares de productos con ciertos principios activos con el fin de recolectar información y soportes de las indicaciones mencionadas y surtir el trámite pertinente ante este instituto, la solciitud allegada no viene soportada con la información pertinente por tanto la Sala no lo recomienda hasta tanto no se allegue la información necesaria.

3.3.9 VICTOZA® 6 mg/mL

Expediente : 20028798
 Radicado : 2017001502
 Fecha : 06/01/2017
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene 6mg de Liraglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Victoza® está indicado para el tratamiento con diabetes mellitus tipo 2 para lograr el control glicémico:

- como monoterapia junto con dieta y ejercicio o en combinación con:
 Metformina o una sulfonilúrea, en pacientes con control glicémico insuficiente a pesar de la dosis máxima tolerada de la monoterapia con metformina o sulfonilúrea.

Metformina y una sulfonilúrea o metformina y una tiazolidinediona en pacientes con un control glicémico insuficiente a pesar del tratamiento dual.

Terapia combinada con insulina basal en pacientes que no logran un adecuado control glucémico con victoza® y metformina.

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

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso: victoza no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Hay experiencia limitada en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, hay experiencia limitada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética, por lo que no se recomienda victoza en estos pacientes. El uso de victoza se asocia con reacciones adversas gastrointestinales pasajeras, incluyendo náuseas vómito y diarrea.

El uso de otros análogos de glp-1 es asociado con el riesgo de pancreatitis. Se han reportado algunos eventos de pancreatitis aguda.

Debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de pancreatitis aguda: persistente dolor abdominal grave. Si se sospecha de pancreatitis, debe discontinuarse el uso de victoza y de otros posibles productos medicinales sospechosos. En ensayos clínicos se han descrito eventos adversos tiroideos, incluyendo el aumento en la calcitonina sanguínea, bocio y neoplasia tiroidea, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente. Los pacientes que recibieron victoza en combinación con una sulfonilúrea pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Puede disminuirse el riesgo de hipoglucemia mediante la reducción de la dosis de sulfonilúrea.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto CCDS Versión 21 del 27-Dic-2016.

Nuevas indicaciones:

Victoza® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Victoza® está indicado para una administración una vez al día:

- Monoterapia.
- Tratamiento combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas o tiazolidinediona) cuando el tratamiento anterior no consigue un control glucémico adecuado.

- Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con Victoza® y metformina.

Prevención de eventos cardiovasculares

Victoza® está indicado para prevenir Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (MACE: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en alto riesgo cardiovascular, como adyuvante del tratamiento estándar.

Nuevas precauciones y advertencias:

Victoza® no se debe administrar a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Victoza® no es un sustituto de la insulina

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Victoza® no está recomendado para estos pacientes.

Existe poca experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase I-II según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Victoza® se debe administrar con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la NYHA, por lo que Victoza® no está recomendado para estos pacientes.

Existe poca experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. No se recomienda la administración de Victoza® en estos pacientes debido a que se asocia con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluidos náuseas, vómito y diarrea.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 (como este producto) se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se notificaron casos de pancreatitis aguda en estudios clínicos y en el uso comercial. Antes de iniciar el tratamiento es necesario preguntar al paciente acerca de enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o hipertrigliceridemia severa, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda como: dolor abdominal grave y persistente. El dolor se puede extender desde el estómago o el abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vómitos. Si se sospecha de pancreatitis, se debe discontinuar el tratamiento con Victoza®; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reanudar Victoza®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Enfermedad tiroidea

Se han notificado reacciones adversas tiroideas en estudios clínicos como bocio en particular en pacientes con enfermedad preexistente tiroidea; por consiguiente, Victoza® se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir, reduciendo la dosis de la sulfonilurea o la insulina.

Deshidratación

Se han informado casos de signos y síntomas de deshidratación, incluidos insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Victoza®. Los pacientes tratados con Victoza® deben conocer el posible riesgo de deshidratación por los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de líquidos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar la indicación en prevención de eventos cardiovasculares, puesto que lo solicitado por el interesado no corresponde propiamente a una indicación, y si bien se presenta un efecto en el componente cardiovascular, este es marginal y puede ser mas una consecuencia de las diferencias en los tratamientos concomitantes recibidas por los pacientes durante el desarrollo del estudio que soporta la solicitud.

La Sala, recomienda aprobar los siguientes puntos únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Victoza® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Victoza® está indicado para una administración una vez al día:

- **Tratamiento en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no consigue un control glucémico adecuado.**
- **Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con Victoza® y metformina.**

Nuevas precauciones y advertencias:

Victoza® no se debe administrar a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Victoza® no es un sustituto de la insulina

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Victoza® no está recomendado para estos pacientes.

Existe poca experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase I-II según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Victoza® se debe administrar con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la NYHA, por lo que Victoza® no está recomendado para estos pacientes.

Existe poca experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. No se recomienda la administración de Victoza® en estos pacientes debido a que se asocia con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluidos náuseas, vómito y diarrea.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 (como este producto) se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se notificaron casos de pancreatitis aguda en estudios clínicos y en el uso comercial. Antes de iniciar el tratamiento es necesario preguntar al paciente acerca de enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o hipertrigliceridemia severa, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda como: dolor abdominal grave y persistente. El dolor se puede extender desde el estómago o el abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vómitos. Si se sospecha de pancreatitis, se debe discontinuar el tratamiento con Victoza®; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reanudar Victoza®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Enfermedad tiroidea

Se han notificado reacciones adversas tiroideas en estudios clínicos como bocio en particular en pacientes con enfermedad preexistente tiroidea; por consiguiente, Victoza® se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Hipoglucemia

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 08 de 2017 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

Los pacientes que reciben Victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir, reduciendo la dosis de la sulfonilurea o la insulina.

Deshidratación

Se han informado casos de signos y síntomas de deshidratación, incluidos insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Victoza®. Los pacientes tratados con Victoza® deben conocer el posible riesgo de deshidratación por los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de líquidos

Adicionalmente, la Sala considera que debe ajustar el inserto a la información aprobada en la presente Acta.

3.3.10 SEROXAT 20 mg TABLETAS

Expediente : 218588
 Radicado : 2017001941
 Fecha : 10/01/2017
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 20mg de Paroxetina Clorhidrato Hemihidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento alternativo de la depresión. Prevención de recaídas en la depresión, en el desorden obsesivo compulsivo, en el desorden de pánico y en el desorden de ansiedad social / fobia social. Coadyuvante en el manejo del stress post-traumático.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, niños menores de 12 años, hipersensibilidad a la paroxetina, enfermedad hepática y renal, uso concomitante con inhibidores de la MAO o por lo menos 14 días después de su retiro, pacientes que reciben concomitantemente litio, pacientes que requieren ánimo vigilante, no ingerir alcohol.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.

Nueva dosificación:
Adultos

Para administración oral.

Se recomienda que Seroxat se administre una vez al día, por la mañana, con alimentos.

Tabletas: Las tabletas deben deglutirse, en vez de masticarse. Las tabletas de 20 mg y 30 mg tienen ranuras que permiten partir las tabletas por la mitad para obtener dosis de 10 mg y 15 mg, respectivamente, si se requieren.

Igual que con todos los fármacos antidepresivos, la dosis debe ser revisada y ajustada si es necesario después de dos a tres semanas de la iniciación del tratamiento y posteriormente como se considere clínicamente apropiado. Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente para asegurar que estén libres de síntomas. Este periodo puede ser de varios meses para la depresión e incluso podría ser mayor para el TOC y el trastorno de pánico. Igual que con muchas medicaciones psicoactivas, se debe evitar la discontinuación brusca.

Trastorno Depresivo Mayor:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. En algunos pacientes podría ser necesario aumentar la dosis. Esto debe hacerse gradualmente, en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Trastorno Obsesivo Compulsivo:

La dosis recomendada es de 40 mg al día. El tratamiento debe iniciarse con 20 mg al día y la dosis puede aumentarse semanalmente en incrementos de 10 mg. Algunos pacientes se beneficiarán con el incremento de la dosis hasta un máximo de 60 mg al día.

Trastorno de Pánico:

La dosis recomendada es de 40 mg al día. El tratamiento de los pacientes debe iniciarse con 10 mg al día y la dosis debe aumentarse semanalmente, en incrementos de 10 mg, de acuerdo con la respuesta del paciente. Algunos pacientes podrían beneficiarse al aumentar su dosis hasta un máximo de 60 mg al día. Como generalmente se reconoce, hay potencial de empeoramiento de la sintomatología del pánico durante el tratamiento inicial del trastorno de pánico; por lo tanto, se recomienda una dosis inicial baja.

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Los pacientes que no respondan a una dosis de 20 mg podrían beneficiarse con el aumento de la dosis, en incrementos de 10 mg según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg/día. Los cambios de dosis deben tener lugar a intervalos de por lo menos 1 semana de acuerdo a la respuesta del paciente.

Trastorno de Ansiedad Generalizada:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Algunos pacientes que no respondan a una dosis de 20 mg podrían beneficiarse con el aumento de la dosis, en incrementos de 10 mg según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg/día, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Trastorno de Estrés Postraumático:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Algunos pacientes que no respondan a una dosis de 20 mg podrían beneficiarse con el aumento de la dosis, en incrementos de 10 mg según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg/día de acuerdo con la respuesta del paciente.

Información General

Descontinuación de Seroxat

Igual que con otras medicaciones psicoactivas, la descontinuación brusca generalmente debería evitarse. El régimen con una fase de descontinuación gradual utilizado en estudios clínicos recientes comprendió un decremento de la dosis diaria, de 10 mg/día a intervalos semanales.

Cuando se llegó a una dosis diaria de 20 mg/día, los pacientes continuaron bajo tratamiento con esta dosis durante una semana antes que el tratamiento fuera descontinuado. Si se presentan síntomas intolerables después de un decremento de la dosis o al descontinuar el tratamiento, entonces podría considerarse la reinstauración de la dosis previamente prescrita. Subsiguientemente, el médico podría seguir reduciendo la dosis, pero de una manera más gradual.

Otras poblaciones:

Ancianos:

Los sujetos ancianos presentan concentraciones plasmáticas de paroxetina más altas, pero el rango de concentraciones se superpone a las observadas en sujetos más jóvenes.

El tratamiento debe comenzar con la dosis inicial para adultos y puede aumentarse semanalmente en incrementos de 10 mg hasta un máximo de 40 mg diarios, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):

El uso de Seroxat no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes con deterioro renal/hepático:

En los pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina de < 30 mL/min) o en aquellos con deterioro hepático se presentan concentraciones plasmáticas más altas de paroxetina. La dosis recomendada es de 20 mg al día. Los incrementos de la dosis, si se requieren, deben estar restringidos al extremo inferior del intervalo.

Nuevas indicaciones:

Adultos

Trastorno Depresivo Mayor:

Seroxat está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD por sus siglas en inglés).

Los resultados de estudios en los cuales los pacientes recibieron tratamiento con Seroxat hasta por un año indican que Seroxat es eficaz para la prevención de la recaída y también la recurrencia de los síntomas depresivos.

Trastornos de Ansiedad:

Tratamiento de los síntomas y prevención de la recurrencia del Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC).

Tratamiento de los síntomas y prevención de la recurrencia del Trastorno de Pánico con o sin agorafobia.

Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social.

Tratamiento de los síntomas y prevención de la recurrencia del Trastorno de Ansiedad Generalizada.

Tratamiento del Trastorno de Estrés Postraumático.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Todas las Indicaciones:

El uso de Seroxat no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron eficacia y no apoyan el uso de Seroxat en el tratamiento de la depresión en esta población.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**

Nueva dosificación:

Adultos

Para administración oral.

Se recomienda que Seroxat se administre una vez al día, por la mañana, con alimentos.

Tabletas: Las tabletas deben deglutirse, en vez de masticarse. Las tabletas de 20 mg y 30 mg tienen ranuras que permiten partir las tabletas por la mitad para obtener dosis de 10 mg y 15 mg, respectivamente, si se requieren.

Igual que con todos los fármacos antidepresivos, la dosis debe ser revisada y ajustada si es necesario después de dos a tres semanas de la iniciación del tratamiento y posteriormente como se considere clínicamente apropiado. Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente para asegurar que estén libres de síntomas. Este periodo puede ser de varios meses para la depresión e incluso podría ser mayor para el TOC y el trastorno de pánico. Igual que con muchas medicaciones psicoactivas, se debe evitar la discontinuación brusca.

Trastorno Depresivo Mayor:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. En algunos pacientes podría ser necesario aumentar la dosis. Esto debe hacerse gradualmente, en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Trastorno Obsesivo Compulsivo:

La dosis recomendada es de 40 mg al día. El tratamiento debe iniciarse con 20 mg al día y la dosis puede aumentarse semanalmente en incrementos de 10 mg. Algunos pacientes se beneficiarán con el incremento de la dosis hasta un máximo de 60 mg al día.

Trastorno de Pánico:

La dosis recomendada es de 40 mg al día. El tratamiento de los pacientes debe iniciarse con 10 mg al día y la dosis debe aumentarse semanalmente, en incrementos de 10 mg, de acuerdo con la respuesta del paciente. Algunos pacientes podrían beneficiarse al aumentar su dosis hasta un máximo de 60 mg al día. Como generalmente se reconoce, hay potencial de empeoramiento de la sintomatología del pánico durante el tratamiento inicial del trastorno de pánico; por lo tanto, se recomienda una dosis inicial baja.

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Los pacientes que no respondan a una dosis de 20 mg podrían beneficiarse con el aumento de la dosis, en incrementos de 10 mg según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg/día. Los cambios de dosis deben tener lugar a intervalos de por lo menos 1 semana de acuerdo a la respuesta del paciente.

Trastorno de Ansiedad Generalizada:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Algunos pacientes que no respondan a una dosis de 20 mg podrían beneficiarse con el aumento de la dosis, en incrementos de 10 mg según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg/día, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Trastorno de Estrés Postraumático:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Algunos pacientes que no respondan a una dosis de 20 mg podrían beneficiarse con el aumento de la dosis, en incrementos de 10 mg según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg/día de acuerdo con la respuesta del paciente.

Información General

Descontinuación de Seroxat

Igual que con otras medicaciones psicoactivas, la discontinuación brusca generalmente debería evitarse. El régimen con una fase de discontinuación gradual utilizado en estudios clínicos recientes comprendió un decremento de la dosis diaria, de 10 mg/día a intervalos semanales.

Cuando se llegó a una dosis diaria de 20 mg/día, los pacientes continuaron bajo tratamiento con esta dosis durante una semana antes que el tratamiento fuera discontinuado. Si se presentan síntomas intolerables después de un decremento de la dosis o al discontinuar el tratamiento, entonces podría considerarse la reinstauración de la dosis previamente prescrita. Subsiguientemente, el médico podría seguir reduciendo la dosis, pero de una manera más gradual.

Otras poblaciones:

Ancianos:

Los sujetos ancianos presentan concentraciones plasmáticas de paroxetina más altas, pero el rango de concentraciones se superpone a las observadas en sujetos más jóvenes.

El tratamiento debe comenzar con la dosis inicial para adultos y puede aumentarse semanalmente en incrementos de 10 mg hasta un máximo de 40 mg diarios, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):

El uso de Seroxat no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes con deterioro renal/hepático:

En los pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina de < 30 mL/min) o en aquellos con deterioro hepático se presentan concentraciones plasmáticas más altas de paroxetina. La dosis recomendada es de 20 mg al día. Los incrementos de la dosis, si se requieren, deben estar restringidos al extremo inferior del intervalo.

Nuevas indicaciones:

Adultos

Trastorno Depresivo Mayor:

Seroxat está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD por sus siglas en inglés).

Los resultados de estudios en los cuales los pacientes recibieron tratamiento con Seroxat hasta por un año indican que Seroxat es eficaz para la prevención de la recaída y también la recurrencia de los síntomas depresivos.

Trastornos de Ansiedad:

Tratamiento de los síntomas y prevención de la recurrencia del Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC).

Tratamiento de los síntomas y prevención de la recurrencia del Trastorno de Pánico con o sin agorafobia.

Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social.

Tratamiento de los síntomas y prevención de la recurrencia del Trastorno de Ansiedad Generalizada.

Tratamiento del Trastorno de Estrés Postraumático.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Todas las Indicaciones:

El uso de Seroxat no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron eficacia y no apoyan el uso de Seroxat en el tratamiento de la depresión en esta población.

3.3.11 NEXIUM MUPS® 20 mg NEXIUM MUPS® 40 mg

Expediente : 19915411 / 19915412
 Radicado : 2016186460 / 2016186463
 Fecha : 23/12/2016
 Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta cubierta contiene: Esomeprazol Magnésico Trihidrato (22.3 mg) equivalentes a Esomeprazol 20 mg.

Cada comprimido (tableta) contiene: Esomeprazol Magnésico trihidratado equivalente a 40 mg de Esomeprazol

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Indicaciones:

- Reflujo gastroesofágico (ERGE): Tratamiento de esofagitis por reflujo erosiva, tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada; tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico.
- En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar el helicobacter pylori y para: cicatrización de la úlcera duodenal asociada con el helicobacter pylori, prevención de recaídas de úlceras pépticas - en los pacientes con úlceras relacionadas con helicobacter pylori. Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison.
- Mantenimiento de la homeostasia y prevención de recidivas hemorrágicas de úlceras gástricas o duodenales después de tratamiento con Nexium para infusión.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al esomeprazol, a los benzimidazoles sustituidos o a cualquier otro componente de la fórmula.

Advertencias: los pacientes tratados con esomeprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardíaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones; en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento. Evítense el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona. El esomeprazol puede reducir la actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis. Pregúntele a su médico o farmacéutico sobre el uso de este medicamento si usted está tomando warfarina, clopidogrel o cilostazol (anticoagulantes) y/o antirretrovirales recetados

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

- Modificación de indicaciones
- Información para prescribir Clave: 2-2016 Fecha de preparación de la versión: Diciembre de 2016

Nuevas indicaciones:

Reflujo gastroesofágico (RGE).

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo. -Tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada.
- Tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico.

En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar helicobacter pylori y para:

- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada con Helicobacter pylori
- Prevención de recaídas de úlceras pépticas en los pacientes con úlceras relacionadas con Helicobacter pylori.

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison.

Mantenimiento de la homeostasia y prevención de recidivas hemorrágicas de úlceras gástricas o duodenales después del tratamiento con Nexium® para infusión

Pacientes que necesitan un tratamiento continuo con antiinflamatorios no esteroides (AINE)

- Curación de úlceras gástricas inducidas por el tratamiento con AINE;
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales inducidas por el tratamiento con AINE en pacientes de alto riesgo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Información para prescribir Clave: 2-2016 Fecha de preparación de la versión: Diciembre de 2016**

Nuevas indicaciones:

Reflujo gastroesofágico (RGE).

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo. -Tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada.
- Tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico.

En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar helicobacter pylori y para:

- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada con Helicobacter pylori
- Prevención de recaídas de úlceras pépticas en los pacientes con úlceras relacionadas con Helicobacter pylori.

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison.

Mantenimiento de la homeostasia y prevención de recidivas hemorrágicas de úlceras gástricas o duodenales después del tratamiento con Nexium® para infusión

Pacientes que necesitan un tratamiento continuo con antiinflamatorios no esteroides (AINE)

- **Curación de úlceras gástricas inducidas por el tratamiento con AINE;**
- **Prevención de úlceras gástricas y duodenales inducidas por el tratamiento con AINE en pacientes de alto riesgo.**

3.3.12 CAPECITABINA 500 mg TABLETAS

Expediente : 20067760
 Radicado : 2016187787
 Fecha : 27/12/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones: cáncer de mama. La biterapia con docetaxel está indicado en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. Está indicado, además como monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzada o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico. Cáncer colorrectal, está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico. Cáncer gástrico. Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, está contraindicado en los pacientes con deficiencia conocida de DPD. Capecitabina no debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como la brivudina. Capecitabina está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel se aplican también a la biterapia con este medicamento y docetaxel.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto versión 03 de Septiembre de 2016

Nuevas indicaciones:

Cáncer de mama. La biterapia con docetaxel está indicado en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. Está indicado, además como monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzada o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico. Cáncer colorrectal, está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico. Cáncer gástrico. Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado. Cáncer de páncreas. La biterapia con gemcitabina y capecitabina, o temozolomida y capecitabina, o el esquema de capecitabina, docetaxel y gemcitabina está indicada en el tratamiento de cáncer pancreático metastásico o localmente avanzado.

Nuevas contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, está contraindicado en los pacientes con deficiencia conocida de dpd. Capecitabina no debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como la brivudina. Capecitabina está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel, gemcitabina y temozolomida se aplican también a las terapias combinadas con estos medicamentos con capecitabina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto para la indicación solicitada en cáncer de páncreas, dado que el estudio que soporta la solicitud fue un estudio abierto y los resultados fueron marginales en sobrevida libre de progresión y en sobrevida global.

La Sala, recomienda aprobar los siguientes puntos únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Cáncer de mama. La biterapia con docetaxel está indicado en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. Está indicado, además como monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzada o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico. Cáncer colorrectal, está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico. Cáncer gástrico. Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado. La biterapia con gemcitabina y capecitabina, o temozolomida y capecitabina, o el esquema de capecitabina, docetaxel y gemcitabina está indicada en el tratamiento de cáncer pancreático metastásico o localmente avanzado.

Nuevas contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, está contraindicado en los pacientes con deficiencia conocida de dpd. Capecitabina no debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como la brivudina. Capecitabina está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel, gemcitabina y temozolomida se aplican también a las terapias combinadas con estos medicamentos con capecitabina.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto al presente correo.

3.3.13 FASLODEX® 250 mg/5mL

Expediente : 19955642
Radicado : 2016189501
Fecha : 29/12/2016
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada jeringa pre llenada por 5 mL contiene 250mg de Fulvestrant

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado local o metastásico, con receptores de estrógeno positivos, que presenta una recidiva durante o después del tratamiento antiestrogénico adyuvante o bien una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con un antiestrógeno.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes, embarazo y lactancia y pacientes con insuficiencia hepática severa. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve, con diátesis hemorrágicas o trombocitopenia o que reciban tratamiento anticoagulante y pacientes con antecedentes de accidentes tromboembólicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Información para prescribir Clave: 2-2016, Fecha preparación de la versión: Diciembre de 2016
- Inserto profesional: Fuente: Doc ID-003475268 Versión 1.0, Fecha: 12 Octubre 2016

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de cáncer de seno localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad:

- No tratadas previamente con terapia endocrina, o tratadas previamente con terapia endocrina (terapia antiestrogénica o inhibidor de aromatasas), independientemente de si su estatus posmenopáusico ocurrió en forma natural o si fue inducido artificialmente.

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 ser estudiado junto con el alcance allegado por el interesado mediante radicado número 2017022099 del 20/02/2017.

3.3.14 TRITACE® 2.5 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 227667
 Radicado : 2016082498 / 2017005932
 Fecha : 19/01/2017
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 2.5mg de Ramipril

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones: coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia cardiaca post infarto del miocardio. Usado en:

- hipertensión: para reducir la presión arterial, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos y antagonistas del calcio.
 - insuficiencia cardiaca congestiva: también en combinación con diuréticos.
 - tratamiento de pacientes que, en los primeros días posteriores a un infarto agudo del miocardio, presenten signos clínicos de insuficiencia cardiaca congestiva.
 - tratamiento de nefropatía glomerular incipiente en diabéticos o no diabéticos.
 - reducción en el riesgo de infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular o muerte cardiovascular en pacientes con un riesgo cardiovascular elevado, como enfermedad coronaria manifiesta (con o sin historia de infarto al miocardio), historia de enfermedad cerebrovascular, historial de enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus que esté acompañada de al menos otro factor de riesgo cardiovascular (microalbuminuria, hipertensión, niveles elevados de colesterol total y de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, tabaquismo).
- Tritace® no es apto para el tratamiento de la hipertensión resultante de hiperaldoosteronismo primario.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento. Insuficiencia hepática e hiperkalemia en pacientes con insuficiencia renal. Debe hacerse ajuste de los dosis, embarazo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014623 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto Tritace® - Ramipril CCDS Versión 16 LRC 10 Marzo 2016. Revisión Enero 2.017
- Información para Prescribir - Tritace® - Ramipril CCDS Versión 16 LRC 10 Marzo 2016. Revisión Enero 2.017

Nuevas indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardiaca post infarto del miocardio.

Usado en:

- Hipertensión: para reducir la presión arterial, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos y antagonistas del calcio.

- Insuficiencia cardíaca congestiva: también en combinación con diuréticos.
- Tratamiento de pacientes que, en los primeros días posteriores a un infarto agudo del miocardio, presenten signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.
- Tratamiento de nefropatía incipiente o glomerular manifiesta diabética o no diabética.
- Para reducir el riesgo de infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, muerte cardiovascular en pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, tal como enfermedad coronaria manifiesta (con o sin historia de infarto del miocardio), historia de enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus que esté acompañada por al menos algún otro factor de riesgo cardiovascular (microalbuminuria, hipertensión, niveles elevados de colesterol total y de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, tabaquismo).

Tritace® no es apto para el tratamiento de la hipertensión resultante de hiperaldosteronismo primario.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Tritace® no se debe utilizar en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a ramipril, a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes del producto.
- Insuficiencia hepática e hipercalemia en pacientes con insuficiencia renal
- Pacientes con antecedentes de angioedema.
- Pacientes con estenosis arterial renal hemodinámicamente relevante, bilateral o unilateral en el riñón único.
- Pacientes hipotensos o hemodinámicamente inestables.
- Con medicamentos que contienen aliskiren en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <60 ml / min).
- Con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) en pacientes con nefropatía diabética.
- Embarazo.

Debe evitarse la utilización de inhibidores de la ECA concomitantemente con tratamientos extracorpóreos que provocan contacto de la sangre con superficies de carga negativa, ya que dicho uso puede causar reacciones anafilactoides severas. Dichos tratamientos extracorpóreos incluyen diálisis o hemofiltración con determinadas membranas de alto flujo (por ej., membranas de poliácridonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano.

Advertencias

Angioedema - cabeza, cuello o extremidades

La aparición de angioedema durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA exige la inmediata interrupción del fármaco.

El angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis o laringe ha sido reportado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA. El tratamiento de urgencia del edema angioneurótico con riesgo de vida incluye la inmediata administración de epinefrina (inyección subcutánea o intravenosa lenta) acompañada por monitoreo del ECG y la presión sanguínea. Es aconsejable internar al paciente en observación durante por lo menos 12 a 24 horas y liberarlo únicamente cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

Angioedema intestinal

Se ha reportado angioedema intestinal en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos presentaron angioedema facial.

Los síntomas correspondientes al angioedema intestinal se resolvieron al suspender el inhibidor de la ECA.

Todavía no se dispone de experiencia suficiente respecto al uso de Tritace® en niños, en pacientes con deterioro severo de la función renal (clearance de creatinina inferior a 20 ml/min por 1,73 m² de superficie corporal) y en pacientes dializados.

Precauciones

El tratamiento con Tritace® requiere supervisión médica regular.

- Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de Tritace® con un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA-II) o con aliskiren no se recomienda ya que existe mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal, comparado con la monoterapia.

El uso de Tritace® en combinación con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <60 ml / min).

El uso de Tritace en combinación con un ARAII está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

- **Pacientes con sistema renina-angiotensina hiperestimulado**

En el tratamiento de pacientes con el sistema renina-angiotensina hiperestimulado, debe procederse con especial cuidado. Dichos pacientes corren riesgo de presentar una caída aguda y pronunciada de la presión sanguínea y un deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA, especialmente cuando se administra por primera vez o se incrementa la dosis de un inhibidor de la ECA, o de un diurético concomitante. Las dosis iniciales o los aumentos iniciales de la dosis deben estar acompañados de un estricto control de la presión sanguínea, hasta el momento en que no se prevea una reducción aguda de la presión arterial.

Cabe prever una considerable activación del sistema renina-angiotensina, por ejemplo:

- En pacientes con hipertensión severa y en especial, maligna. La fase inicial del tratamiento requiere una particular supervisión médica.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca pasajera o persistente, después del infarto de miocardio.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente si esta fuera severa o tratada con otras sustancias con potencial antihipertensivo. Si la insuficiencia cardíaca es severa, la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.
- En pacientes con deficiencia de carga o descarga ventricular izquierda hemodinámicamente relevante (por ej., estenosis de la válvula aórtica o mitral). La fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.
- En pacientes con estenosis arterial renal hemodinámicamente relevante. La fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica. Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento diurético.
- En pacientes previamente tratados con diuréticos. Cuando no es posible interrumpir el uso o reducir la dosis del diurético, la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.
- En pacientes en los cuales existe o puede desarrollarse depleción hídrica o salina (como consecuencia de un consumo insuficiente de líquido o sal, o debido, por ej., a diarrea, vómitos y sudoración excesiva, en casos en los que la sustitución hídrica y salina es inadecuada).

En general, se recomienda corregir la deshidratación, hipovolemia o depleción salina antes de iniciar el tratamiento (sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, dicha acción correctiva debe ser objeto de cuidadosas consideraciones, tomando en cuenta el riesgo de sobrecarga de volumen). Cuando estos estados se tornan clínicamente relevantes, el tratamiento con Tritace® solo debe iniciarse o continuarse si se toman concomitantemente medidas apropiadas para impedir una excesiva caída de la presión arterial y un deterioro de la función renal.

- **Pacientes con enfermedades hepáticas**

En pacientes con deterioro de la función hepática, la respuesta al tratamiento con Tritace® puede incrementarse o reducirse. Además, en los pacientes que presentan cirrosis hepática severa con edema y/o ascitis, el sistema renina-angiotensina puede encontrarse considerablemente activado; en consecuencia, debe procederse con especial cuidado cuando se tratan estos pacientes.

- Pacientes que corren un riesgo especial de caída pronunciada de la presión sanguínea

En pacientes que correrían un riesgo especial de caída indeseablemente pronunciada de la presión sanguínea (por ej., pacientes con estenosis hemodinámicamente relevante de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que abastecen el cerebro), la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica. Y en pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda.

- Pacientes que serán sometidos a cirugía
- Personas de edad avanzada

Algunos pacientes de edad avanzada pueden responder con especial intensidad a los inhibidores de la ECA.

Se recomienda evaluar la función renal al comienzo del tratamiento.

- Monitoreo de la función renal

Se recomienda controlar la función renal, especialmente en las semanas iniciales del tratamiento con un inhibidor de la ECA. Se requiere un control especialmente cuidadoso en pacientes con:

- insuficiencia cardíaca.
- enfermedad renovascular, inclusive pacientes con estenosis arterial renal unilateral hemodinámicamente relevante. En este último grupo de pacientes, hasta un aumento reducido de creatinina sérica puede ser indicativo de pérdida unilateral de la función renal.
- deterioro de la función renal.
- trasplante de riñón.

- Control electrolítico

Se recomienda monitorear periódicamente el potasio sérico y sodio sérico. Un control más frecuente del potasio sérico es necesario en pacientes con deterioro de la función renal.

- Control hematológico

Se recomienda monitorear el recuento de glóbulos blancos con el fin de permitir la detección de una posible leucopenia. Se aconseja un control más frecuente en la fase inicial del tratamiento y en pacientes con deterioro de la función renal, pacientes con enfermedades del colágeno concomitantes (por ej., lupus eritematoso o esclerodermia) o en pacientes tratados con otras drogas que pueden provocar alteraciones en el hemograma.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Armonización de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto Tritace® - Ramipril CCDS Versión 16 LRC 10 Marzo 2016. Revisión Enero 2.017
- Información para Prescribir - Tritace® - Ramipril CCDS Versión 16 LRC 10 Marzo 2016. Revisión Enero 2.017

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca post infarto del miocardio.

Usado en:

- Hipertensión: para reducir la presión arterial, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos y antagonistas del calcio.
- Insuficiencia cardíaca congestiva: también en combinación con diuréticos.
- Tratamiento de pacientes que, en los primeros días posteriores a un infarto agudo del miocardio, presenten signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.
- Tratamiento de nefropatía incipiente o glomerular manifiesta diabética o no diabética.
- Para reducir el riesgo de infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, muerte cardiovascular en pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, tal como enfermedad coronaria manifiesta (con o sin historia de infarto del miocardio), historia de, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus que esté acompañada por al menos algún otro factor de riesgo cardiovascular (microalbuminuria, hipertensión, niveles elevados de colesterol total y de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad , tabaquismo).

Tritace® no es apto para el tratamiento de la hipertensión resultante de hiperaldosteronismo primario.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Tritace® no se debe utilizar en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a ramipril, a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes del producto.

- **Insuficiencia hepática e hipercalemia en pacientes con insuficiencia renal**
- **Pacientes con antecedentes de angioedema.**
- **Pacientes con estenosis arterial renal hemodinámicamente relevante, bilateral o unilateral en el riñón único.**
- **Pacientes hipotensos o hemodinámicamente inestables.**
- **Con medicamentos que contienen aliskiren en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <60 ml / min).**
- **Con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) en pacientes con nefropatía diabética.**
- **Embarazo.**

Debe evitarse la utilización de inhibidores de la ECA concomitantemente con tratamientos extracorpóreos que provocan contacto de la sangre con superficies de carga negativa, ya que dicho uso puede causar reacciones anafilactoides severas. Dichos tratamientos extracorpóreos incluyen diálisis o hemofiltración con determinadas membranas de alto flujo (por ej., membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano.

Advertencias

Angioedema - cabeza, cuello o extremidades

La aparición de angioedema durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA exige la inmediata interrupción del fármaco.

El angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis o laringe ha sido reportado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA. El tratamiento de urgencia del edema angioneurótico con riesgo de vida incluye la inmediata administración de epinefrina (inyección subcutánea o intravenosa lenta) acompañada por monitoreo del ECG y la presión sanguínea. Es aconsejable internar al paciente en observación durante por lo menos 12 a 24 horas y liberarlo únicamente cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

Angioedema intestinal

Se ha reportado angioedema intestinal en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos presentaron angioedema facial.

Los síntomas correspondientes al angioedema intestinal se resolvieron al suspender el inhibidor de la ECA.

Todavía no se dispone de experiencia suficiente respecto al uso de Tritace® en niños, en pacientes con deterioro severo de la función renal (clearance de creatinina inferior a 20 ml/min por 1,73 m² de superficie corporal) y en pacientes dializados.

Precauciones

El tratamiento con Tritace® requiere supervisión médica regular.

• **Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de Tritace® con un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA-II) o con aliskiren no se recomienda ya que existe mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal, comparado con la monoterapia.**

El uso de Tritace® en combinación con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <60 ml / min).

El uso de Tritace en combinación con un ARAII está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

• **Pacientes con sistema renina-angiotensina hiperestimulado**

En el tratamiento de pacientes con el sistema renina-angiotensina hiperestimulado, debe procederse con especial cuidado. Dichos pacientes corren riesgo de presentar una caída aguda y pronunciada de la presión sanguínea y un deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA, especialmente cuando se administra por primera vez o se incrementa la dosis de un inhibidor de la ECA, o de un diurético concomitante. Las dosis iniciales o los aumentos iniciales de la dosis deben estar acompañados de un estricto control de la presión sanguínea, hasta el momento en que no se prevea una reducción aguda de la presión arterial.

Cabe prever una considerable activación del sistema renina-angiotensina, por ejemplo:

- **En pacientes con hipertensión severa y en especial, maligna. La fase inicial del tratamiento requiere una particular supervisión médica.**
- **En pacientes con insuficiencia cardíaca pasajera o persistente, después del infarto de miocardio.**
- **En pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente si esta fuera severa o tratada con otras sustancias con potencial antihipertensivo. Si la insuficiencia**

cardíaca es severa, la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.

- En pacientes con deficiencia de carga o descarga ventricular izquierda hemodinámicamente relevante (por ej., estenosis de la válvula aórtica o mitral). La fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.

- En pacientes con estenosis arterial renal hemodinámicamente relevante. La fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica. Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento diurético.

- En pacientes previamente tratados con diuréticos. Cuando no es posible interrumpir el uso o reducir la dosis del diurético, la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.

- En pacientes en los cuales existe o puede desarrollarse depleción hídrica o salina (como consecuencia de un consumo insuficiente de líquido o sal, o debido, por ej., a diarrea, vómitos y sudoración excesiva, en casos en los que la sustitución hídrica y salina es inadecuada).

En general, se recomienda corregir la deshidratación, hipovolemia o depleción salina antes de iniciar el tratamiento (sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, dicha acción correctiva debe ser objeto de cuidadosas consideraciones, tomando en cuenta el riesgo de sobrecarga de volumen). Cuando estos estados se tornan clínicamente relevantes, el tratamiento con Tritace® solo debe iniciarse o continuarse si se toman concomitantemente medidas apropiadas para impedir una excesiva caída de la presión arterial y un deterioro de la función renal.

- **Pacientes con enfermedades hepáticas**

En pacientes con deterioro de la función hepática, la respuesta al tratamiento con Tritace® puede incrementarse o reducirse. Además, en los pacientes que presentan cirrosis hepática severa con edema y/o ascitis, el sistema renina-angiotensina puede encontrarse considerablemente activado; en consecuencia, debe procederse con especial cuidado cuando se tratan estos pacientes.

- **Pacientes que corren un riesgo especial de caída pronunciada de la presión sanguínea**

En pacientes que correrían un riesgo especial de caída indeseablemente pronunciada de la presión sanguínea (por ej., pacientes con estenosis hemodinámicamente relevante de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que abastecen el cerebro), la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica. Y en pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda.

- **Pacientes que serán sometidos a cirugía**

- **Personas de edad avanzada**

Algunos pacientes de edad avanzada pueden responder con especial intensidad a los inhibidores de la ECA.

Se recomienda evaluar la función renal al comienzo del tratamiento.

• **Monitoreo de la función renal**

Se recomienda controlar la función renal, especialmente en las semanas iniciales del tratamiento con un inhibidor de la ECA. Se requiere un control especialmente cuidadoso en pacientes con:

- insuficiencia cardíaca.
- enfermedad renovascular, inclusive pacientes con estenosis arterial renal unilateral hemodinámicamente relevante. En este último grupo de pacientes, hasta un aumento reducido de creatinina sérica puede ser indicativo de pérdida unilateral de la función renal.
- deterioro de la función renal.
- trasplante de riñón.

• **Control electrolítico**

Se recomienda monitorear periódicamente el potasio sérico y sodio sérico. Un control más frecuente del potasio sérico es necesario en pacientes con deterioro de la función renal.

• **Control hematológico**

Se recomienda monitorear el recuento de glóbulos blancos con el fin de permitir la detección de una posible leucopenia. Se aconseja un control más frecuente en la fase inicial del tratamiento y en pacientes con deterioro de la función renal, pacientes con enfermedades del colágeno concomitantes (por ej., lupus eritematoso o esclerodermia) o en pacientes tratados con otras drogas que pueden provocar alteraciones en el hemograma.

3.3.15 TRITACE® 5.0 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 227668
 Radicado : 2016082501
 Fecha : 19/01/2017
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 5mg de Ramipril

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca post infarto del miocardio. Usado en:

- hipertensión: para reducir la presión arterial, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos y antagonistas del calcio.
 - insuficiencia cardiaca congestiva: también en combinación con diuréticos.
 - tratamiento de pacientes que, en los primeros días posteriores a un infarto agudo del miocardio, presenten signos clínicos de insuficiencia cardiaca congestiva.
 - tratamiento de nefropatía glomerular incipiente en diabéticos o no diabéticos.
 - reducción en el riesgo de infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular o muerte cardiovascular en pacientes con un riesgo cardiovascular elevado, como enfermedad coronaria manifiesta (con o sin historia de infarto al miocardio), historia de enfermedad cerebrovascular, historial de enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus que esté acompañada de al menos otro factor de riesgo cardiovascular (microalbuminuria, hipertensión, niveles elevados de colesterol total y de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, tabaquismo).
- Tritace® no es apto para el tratamiento de la hipertensión resultante de hiperaldosteronismo primario.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, insuficiencia hepática e hiperkalemia en pacientes con insuficiencia renal debe hacerse ajuste de las dosis.
Embarazo

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012883 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto tritace® - Ramipril CCDS Versión 16 LRC 10 Marzo 2016. Revisión Enero 2.017
- Información para Prescribir - Tritace® - Ramipril CCDS Versión 16 LRC 10 Marzo 2016. Revisión Enero 2.017

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardiaca post infarto del miocardio. Usado en:

- Hipertensión: para reducir la presión arterial, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos y antagonistas del calcio.
- Insuficiencia cardiaca congestiva: también en combinación con diuréticos.
- Tratamiento de pacientes que, en los primeros días posteriores a un infarto agudo del miocardio, presenten signos clínicos de insuficiencia cardiaca congestiva.
- Tratamiento de nefropatía incipiente o glomerular manifiesta diabética o no diabética.

- Para reducir el riesgo de infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, muerte cardiovascular en pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, tal como enfermedad coronaria manifiesta (con o sin historia de infarto del miocardio), historia de, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus que esté acompañada por al menos algún otro factor de riesgo cardiovascular (microalbuminuria, hipertensión, niveles elevados de colesterol total y de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, tabaquismo).

Tritace® no es apto para el tratamiento de la hipertensión resultante de hiperaldosteronismo primario.

Nuevas contraindicaciones:

Tritace® no se debe utilizar en:

- pacientes con hipersensibilidad conocida a ramipril, a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes del producto.
- Insuficiencia hepática e hipercalemia en pacientes con insuficiencia renal
- pacientes con antecedentes de angioedema.
- pacientes con estenosis arterial renal hemodinámicamente relevante, bilateral o unilateral en el riñón único.
- pacientes hipotensos o hemodinámicamente inestables.
- con medicamentos que contienen aliskiren en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <60 ml / min).
- con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) en pacientes con nefropatía diabética.
- Embarazo.

Debe evitarse la utilización de inhibidores de la ECA concomitantemente con tratamientos extracorpóreos que provocan contacto de la sangre con superficies de carga negativa, ya que dicho uso puede causar reacciones anafilactoides severas. Dichos tratamientos extracorpóreos incluyen diálisis o hemofiltración con determinadas membranas de alto flujo (por ej., membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano.

Advertencias

Angioedema - cabeza, cuello o extremidades

La aparición de angioedema durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA exige la inmediata interrupción del fármaco.

El angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis o laringe ha sido reportado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA. El tratamiento de urgencia del edema angioneurótico con riesgo de vida incluye la inmediata administración de

epinefrina (inyección subcutánea o intravenosa lenta) acompañada por monitoreo del ECG y la presión sanguínea. Es aconsejable internar al paciente en observación durante por lo menos 12 a 24 horas y liberarlo únicamente cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

Angioedema intestinal

Se ha reportado angioedema intestinal en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos presentaron angioedema facial.

Los síntomas correspondientes al angioedema intestinal se resolvieron al suspender el inhibidor de la ECA.

Todavía no se dispone de experiencia suficiente respecto al uso de Tritace® en niños, en pacientes con deterioro severo de la función renal (clearance de creatinina inferior a 20 ml/min por 1,73 m² de superficie corporal) y en pacientes dializados.

Precauciones

El tratamiento con Tritace® requiere supervisión médica regular.

- Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de Tritace® con un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA-II) o con aliskiren no se recomienda ya que existe mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal, comparado con la monoterapia.

El uso de Tritace® en combinación con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <60 ml / min).

El uso de Tritace en combinación con un ARAII está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

- Pacientes con sistema renina-angiotensina hiperestimulado

En el tratamiento de pacientes con el sistema renina-angiotensina hiperestimulado, debe procederse con especial cuidado. Dichos pacientes corren riesgo de presentar una caída aguda y pronunciada de la presión sanguínea y un deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA, especialmente cuando se administra por primera vez o se incrementa la dosis de un inhibidor de la ECA, o de un diurético concomitante. Las dosis iniciales o los aumentos iniciales de la dosis deben estar acompañados de un estricto

control de la presión sanguínea, hasta el momento en que no se prevea una reducción aguda de la presión arterial.

Cabe prever una considerable activación del sistema renina-angiotensina, por ejemplo:

- En pacientes con hipertensión severa y en especial, maligna. La fase inicial del tratamiento requiere una particular supervisión médica.
- En pacientes con insuficiencia cardiaca pasajera o persistente, después del infarto de miocardio.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente si esta fuera severa o tratada con otras sustancias con potencial antihipertensivo. Si la insuficiencia cardíaca es severa, la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.
- En pacientes con deficiencia de carga o descarga ventricular izquierda hemodinámicamente relevante (por ej., estenosis de la válvula aórtica o mitral). La fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.
- En pacientes con estenosis arterial renal hemodinámicamente relevante. La fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica. Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento diurético.
- En pacientes previamente tratados con diuréticos. Cuando no es posible interrumpir el uso o reducir la dosis del diurético, la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.
- En pacientes en los cuales existe o puede desarrollarse depleción hídrica o salina (como consecuencia de un consumo insuficiente de líquido o sal, o debido, por ej., a diarrea, vómitos y sudoración excesiva, en casos en los que la sustitución hídrica y salina es inadecuada).

En general, se recomienda corregir la deshidratación, hipovolemia o depleción salina antes de iniciar el tratamiento (sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, dicha acción correctiva debe ser objeto de cuidadosas consideraciones, tomando en cuenta el riesgo de sobrecarga de volumen). Cuando estos estados se tornan clínicamente relevantes, el tratamiento con Tritace® solo debe iniciarse o continuarse si se toman concomitantemente medidas apropiadas para impedir una excesiva caída de la presión arterial y un deterioro de la función renal.

- **Pacientes con enfermedades hepáticas**

En pacientes con deterioro de la función hepática, la respuesta al tratamiento con Tritace® puede incrementarse o reducirse. Además, en los pacientes que presentan cirrosis hepática severa con edema y/o ascitis, el sistema renina-angiotensina puede encontrarse considerablemente activado; en consecuencia, debe procederse con especial cuidado cuando se tratan estos pacientes.

- **Pacientes que corren un riesgo especial de caída pronunciada de la presión sanguínea**

En pacientes que correrían un riesgo especial de caída indeseablemente pronunciada de la presión sanguínea (por ej., pacientes con estenosis hemodinámicamente relevante de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que abastecen el cerebro), la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica. Y en pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda.

- Pacientes que serán sometidos a cirugía
- Personas de edad avanzada

Algunos pacientes de edad avanzada pueden responder con especial intensidad a los inhibidores de la ECA.

Se recomienda evaluar la función renal al comienzo del tratamiento.

- Monitoreo de la función renal

Se recomienda controlar la función renal, especialmente en las semanas iniciales del tratamiento con un inhibidor de la ECA. Se requiere un control especialmente cuidadoso en pacientes con:

- insuficiencia cardíaca.
- enfermedad renovascular, inclusive pacientes con estenosis arterial renal unilateral hemodinámicamente relevante. En este último grupo de pacientes, hasta un aumento reducido de creatinina sérica puede ser indicativo de pérdida unilateral de la función renal.
- deterioro de la función renal.
- trasplante de riñón.

- Control electrolítico

Se recomienda monitorear periódicamente el potasio sérico y sodio sérico. Un control más frecuente del potasio sérico es necesario en pacientes con deterioro de la función renal.

- Control hematológico

Se recomienda monitorear el recuento de glóbulos blancos con el fin de permitir la detección de una posible leucopenia. Se aconseja un control más frecuente en la fase inicial del tratamiento y en pacientes con deterioro de la función renal, pacientes con enfermedades del colágeno concomitantes (por ej., lupus eritematoso o esclerodermia) o en pacientes tratados con otras drogas que pueden provocar alteraciones en el hemograma.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Armonización de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto tritace® - Ramipril CCDS Versión 16 LRC 10 Marzo 2016. Revisión Enero 2.017**

- Información para Prescribir - Tritace® - Ramipril CCDS Versión 16 LRC 10 Marzo 2016. Revisión Enero 2.017

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca post infarto del miocardio. Usado en:

- **Hipertensión:** para reducir la presión arterial, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos y antagonistas del calcio.
- **Insuficiencia cardíaca congestiva:** también en combinación con diuréticos.
- **Tratamiento de pacientes que, en los primeros días posteriores a un infarto agudo del miocardio, presenten signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.**
- **Tratamiento de nefropatía incipiente o glomerular manifiesta diabética o no diabética.**
- **Para reducir el riesgo de infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, muerte cardiovascular en pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, tal como enfermedad coronaria manifiesta (con o sin historia de infarto del miocardio), historia de, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus que esté acompañada por al menos algún otro factor de riesgo cardiovascular (microalbuminuria, hipertensión, niveles elevados de colesterol total y de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad , tabaquismo).**

Tritace® no es apto para el tratamiento de la hipertensión resultante de hiperaldoesteronismo primario.

Nuevas contraindicaciones:

Tritace® no se debe utilizar en:

- **pacientes con hipersensibilidad conocida a ramipril, a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes del producto.**
- **Insuficiencia hepática e hipercalemia en pacientes con insuficiencia renal**
- **pacientes con antecedentes de angioedema.**
- **pacientes con estenosis arterial renal hemodinámicamente relevante, bilateral o unilateral en el riñón único.**
- **pacientes hipotensos o hemodinámicamente inestables.**
- **con medicamentos que contienen aliskiren en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <60 ml / min).**
- **con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) en pacientes con nefropatía diabética.**
- **Embarazo.**

Debe evitarse la utilización de inhibidores de la ECA concomitantemente con tratamientos extracorpóreos que provocan contacto de la sangre con superficies de carga negativa, ya que dicho uso puede causar reacciones anafilactoides severas. Dichos tratamientos extracorpóreos incluyen diálisis o hemofiltración con determinadas membranas de alto flujo (por ej., membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano.

Advertencias

Angioedema - cabeza, cuello o extremidades

La aparición de angioedema durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA exige la inmediata interrupción del fármaco.

El angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis o laringe ha sido reportado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA. El tratamiento de urgencia del edema angioneurótico con riesgo de vida incluye la inmediata administración de epinefrina (inyección subcutánea o intravenosa lenta) acompañada por monitoreo del ECG y la presión sanguínea. Es aconsejable internar al paciente en observación durante por lo menos 12 a 24 horas y liberarlo únicamente cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

Angioedema intestinal

Se ha reportado angioedema intestinal en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos presentaron angioedema facial.

Los síntomas correspondientes al angioedema intestinal se resolvieron al suspender el inhibidor de la ECA.

Todavía no se dispone de experiencia suficiente respecto al uso de Tritace® en niños, en pacientes con deterioro severo de la función renal (clearance de creatinina inferior a 20 ml/min por 1,73 m² de superficie corporal) y en pacientes dializados.

Precauciones

El tratamiento con Tritace® requiere supervisión médica regular.

- Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de Tritace® con un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA-II) o con aliskiren no se recomienda ya que existe mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal, comparado con la monoterapia.

El uso de Tritace® en combinación con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <60 ml / min).

El uso de Tritace en combinación con un ARAII está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

• **Pacientes con sistema renina-angiotensina hiperestimulado**

En el tratamiento de pacientes con el sistema renina-angiotensina hiperestimulado, debe procederse con especial cuidado. Dichos pacientes corren riesgo de presentar una caída aguda y pronunciada de la presión sanguínea y un deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA, especialmente cuando se administra por primera vez o se incrementa la dosis de un inhibidor de la ECA, o de un diurético concomitante. Las dosis iniciales o los aumentos iniciales de la dosis deben estar acompañados de un estricto control de la presión sanguínea, hasta el momento en que no se prevea una reducción aguda de la presión arterial.

Cabe prever una considerable activación del sistema renina-angiotensina, por ejemplo:

- En pacientes con hipertensión severa y en especial, maligna. La fase inicial del tratamiento requiere una particular supervisión médica.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca pasajera o persistente, después del infarto de miocardio.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente si esta fuera severa o tratada con otras sustancias con potencial antihipertensivo. Si la insuficiencia cardíaca es severa, la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.
- En pacientes con deficiencia de carga o descarga ventricular izquierda hemodinámicamente relevante (por ej., estenosis de la válvula aórtica o mitral). La fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.
- En pacientes con estenosis arterial renal hemodinámicamente relevante. La fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica. Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento diurético.
- En pacientes previamente tratados con diuréticos. Cuando no es posible interrumpir el uso o reducir la dosis del diurético, la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.
- En pacientes en los cuales existe o puede desarrollarse depleción hídrica o salina (como consecuencia de un consumo insuficiente de líquido o sal, o debido, por ej., a diarrea, vómitos y sudoración excesiva, en casos en los que la sustitución hídrica y salina es inadecuada).

En general, se recomienda corregir la deshidratación, hipovolemia o depleción salina antes de iniciar el tratamiento (sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, dicha acción correctiva debe ser objeto de cuidadosas consideraciones, tomando en cuenta el riesgo de sobrecarga de volumen). Cuando estos estados se tornan clínicamente relevantes, el tratamiento con Tritace® solo debe iniciarse o continuarse si se toman concomitantemente medidas apropiadas para impedir una excesiva caída de la presión arterial y un deterioro de la función renal.

- **Pacientes con enfermedades hepáticas**

En pacientes con deterioro de la función hepática, la respuesta al tratamiento con Tritace® puede incrementarse o reducirse. Además, en los pacientes que presentan cirrosis hepática severa con edema y/o ascitis, el sistema renina-angiotensina puede encontrarse considerablemente activado; en consecuencia, debe procederse con especial cuidado cuando se tratan estos pacientes.

- **Pacientes que corren un riesgo especial de caída pronunciada de la presión sanguínea**

En pacientes que correrían un riesgo especial de caída indeseablemente pronunciada de la presión sanguínea (por ej., pacientes con estenosis hemodinámicamente relevante de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que abastecen el cerebro), la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica. Y en pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda.

- **Pacientes que serán sometidos a cirugía**
- **Personas de edad avanzada**

Algunos pacientes de edad avanzada pueden responder con especial intensidad a los inhibidores de la ECA.

Se recomienda evaluar la función renal al comienzo del tratamiento.

- **Monitoreo de la función renal**

Se recomienda controlar la función renal, especialmente en las semanas iniciales del tratamiento con un inhibidor de la ECA. Se requiere un control especialmente cuidadoso en pacientes con:

- insuficiencia cardíaca.
- enfermedad renovascular, inclusive pacientes con estenosis arterial renal unilateral hemodinámicamente relevante. En este último grupo de pacientes, hasta un aumento reducido de creatinina sérica puede ser indicativo de pérdida unilateral de la función renal.
- deterioro de la función renal.
- trasplante de riñón.

- **Control electrolítico**

Se recomienda monitorear periódicamente el potasio sérico y sodio sérico. Un control más frecuente del potasio sérico es necesario en pacientes con deterioro de la función renal.

• **Control hematológico**

Se recomienda monitorear el recuento de glóbulos blancos con el fin de permitir la detección de una posible leucopenia. Se aconseja un control más frecuente en la fase inicial del tratamiento y en pacientes con deterioro de la función renal, pacientes con enfermedades del colágeno concomitantes (por ej., lupus eritematoso o esclerodermia) o en pacientes tratados con otras drogas que pueden provocar alteraciones en el hemograma.

**3.3.16 REVOLADE® Tabletás 25mg
REVOLADE® Tabletás 50mg**

Expediente : 20019167 / 20019264
Radicado : 2016070779 / 2016070781 / 2016189558
Fecha : 29/12/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25mg de Eltrombopag
Cada tableta recubierta contiene 50mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica: Tabletás recubiertas.

Indicaciones: Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade® está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral c (hcv, por sus siglas en inglés) que cursen con trombocitopenia para:

- permitir el inicio de la terapia basada en interferón
- optimizar la terapia basada en interferón.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo. Lactancia. No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.

Precauciones y advertencias:

No se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de revolade® para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos (MDS).

Vigilancia hepática: la administración de revolade puede ocasionar anomalías hepato-biliares de laboratorio. En estudios clínicos en ITP crónica realizados con revolade®, se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

En general, estos hallazgos fueron leves (de grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios en ITP crónica controlados con placebo, se reportaron eventos adversos de incrementos en las concentraciones de ALT en 5.7 % y 4.0 % de los pacientes tratados con revolade® y placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV, se reportaron valores de ALT o AST > 3 x ULN en 34 % y 38 % de los grupos con revolade® y placebo respectivamente. La administración de revolade® en combinación con terapia con peg-interferon/ribavirina se asocia con hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se reportó bilirrubina total = 1.5 x uln en 76 % y 50 % en los grupos con revolade® y placebo respectivamente.

Cuantifique las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con revolade®, cada 2 semanas durante la fase de ajuste posológico, y de manera mensual después de establecer una dosis estable. Si la bilirrubina está elevada, lleve a cabo el fraccionamiento. Evalúe los resultados anormales de las pruebas hepáticas séricas con pruebas repetidas dentro de 3 a 5 días. Si se confirma la presencia de anomalías, vigile las pruebas hepáticas séricas hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n), estabilice(n) o regrese(n) a sus niveles basales. Suspense la administración de revolade® si se producen incrementos en las concentraciones de alt (³ 3x el límite superior del valor normal [uln]) en pacientes con funcionamiento hepático normal o en pacientes con elevaciones de transaminasas = 3 x la basal antes del tratamiento y: sean progresivos, o sean persistentes durante = 4 semanas, o, estén acompañados por un incremento en las concentraciones de bilirrubina directa, o estén acompañados por síntomas clínicos de lesión en el hígado o indicios de descompensación hepática.

Tenga precaución al administrar revolade® a pacientes con enfermedades hepáticas. En itp crónica utilice una dosis inicial más baja de revolade® cuando lo administre revolade® a pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática).

Descompensación hepática (uso con interferón): los pacientes HCV crónicos con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática, algunos con desenlace fatal, cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV donde revolade® fue usado como necesario para lograr el recuento plaquetario requerida para recibir tratamiento antiviral, se reportaron hallazgos sugestivos de descompensación hepática más frecuentemente en el brazo con revolade (13 %) que en el brazo placebo (7 %). Pacientes con niveles bajos de albumina (< 3.5 g/dl) o valor basal = 10 del modelo para enfermedad hepática en estadio final (end-stage liver disease - meld por sus siglas en inglés) tuvieron un mayor riesgo de descompensación hepática. Pacientes con estas características deben ser monitoreados estrechamente para signos y síntomas de descompensación hepática. Refiérase a la respectiva información para la prescripción de interferón para ver los criterios de discontinuación. Revolade debe suspenderse si el tratamiento antiviral es discontinuado por descompensación hepática.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas: los recuentos plaquetarios superiores al intervalo normal representan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En estudios clínicos en itp realizados con revolade®, se observaron eventos tromboembólicos en pacientes con recuentos plaquetarios bajos y normales.

Debe tenerse precaución cuando se administre revolade® a pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo conocidos (p.ej., factor v de leiden, deficiencia de atiii, síndrome antifosfolípido). La cuenta de plaquetas debe monitorearse estrechamente y tomar en consideración el reducir la dosis o la discontinuación de revolade® si excede los niveles objetivo.

En estudios de ITP, se observaron 21 eventos tromboembólicos/trombóticos el 17 de 446 sujetos (3.8 %). Los eventos tromboembólicos (tee por sus siglas en inglés) incluyeron: embolia que incluyó embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de prind (prolongada deficiencia neurológica isquémica reversible).

No debe usarse revolade® en pacientes con insuficiencia hepática (puntuación = 5 de la escala child-pugh) a menos que los beneficios esperados superen a los riesgos identificados de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre revolade a pacientes con insuficiencia hepática.

En 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento a base de interferón, 31 de 955 sujetos (3 %) tratados con revolade® experimentaron tee (3 %) y 5 de 484 sujetos (1 %) en el grupo placebo experimentaron TEES. La trombosis venosa portal fue el tee más común en ambos grupos de tratamiento (1 % de pacientes tratados con revolade® versus < 1 % con placebo). No se observó

relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y el evento de TEE. La mayoría de los TEES se resolvieron y no llevaron a la discontinuación del tratamiento antiviral.

En un estudio controlado, realizado en pacientes trombocitopénicos con hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) que fueron sometidos a procedimientos invasivos programados, hubo un mayor riesgo de desarrollar trombosis de vena portal en pacientes tratados con 75 mg de revolade® una vez al día durante 14 días. Seis de 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron revolade® eltrombopag experimentaron eventos tromboembólicos (todos del sistema venoso portal), y dos de 145 (1%) sujetos del grupo placebo experimentaron eventos tromboembólicos (uno del sistema venoso portal y un infarto al miocardio). Cinco sujetos tratados con revolade® eltrombopag con un tee experimentaron el evento en el lapso de 14 días después de completar la dosificación de revolade eltrombopag, y con un conteo plaquetario superior a 200,000 μ L.

Revolade® no está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica en preparación para procedimientos invasivos.

Hemorragia después de suspender la administración de revolade®: después de suspender el tratamiento con revolade®, en la mayoría de los pacientes los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias y, en algunos casos, podría ocasionar hemorragias. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con revolade®.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de desarrollar fibrosis medular: los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO), incluyendo revolade, son capaces de incrementar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina dentro de la médula ósea.

Antes de iniciar el tratamiento con revolade®, examine estrechamente el estudio citológico de sangre periférica para establecer un nivel basal de anomalías en la morfología celular. Una vez que se identifique una dosis estable de revolade®, realice un hemograma completo (CBC) con fórmula leucocítica (WBC) de manera mensual. Si se observan células inmaduras o displásicas, examine los estudios citológicos de sangre periférica en cuanto a nuevas anomalías morfológicas o agravamiento de las ya existentes (p.ej., eritrocitos deformes en forma de gota (teardrop) y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas, un agravamiento de las ya existentes o citopenia(s), suspenda el tratamiento con revolade® y contemple una biopsia de médula ósea, incluyendo tinción para detectar fibrosis.

Malignidades y progresión de las malignidades: existe una preocupación teórica que consiste en que los antagonistas del tpo?r son capaces de estimular la progresión de las

malignidades hematológicas existentes, como los MDS. A lo largo de los estudios clínicos realizados en ITP (n = 493), no se demostró diferencia alguna en la incidencia de las malignidades o malignidades hematológicas entre los pacientes tratados con placebo y revolade®. Esto es consistente con la información derivada de investigación no clínica, donde no se ha demostrado proliferación celular maligna tras la co-incubación de revolade con líneas celulares de MDS, líneas celulares de leucemia múltiple y líneas celulares de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmones).

Cataratas: se observaron cataratas en estudios toxicológicos de revolade® realizados en roedores. Se desconoce la pertinencia clínica de este hallazgo. Se recomienda una vigilancia periódica de los pacientes para descartar la formación de cataratas.

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento basado en interferón (n = 1439), se reportó progresión de catarata (s) preexistente (s) o casos nuevos de cataratas en 8 % en el grupo de revolade® y 5 % del grupo placebo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Auto No. 2016015369 emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.12.15., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016.
- Declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016.

Nuevas indicaciones:

El eltrombopag está indicado para aumentar el recuento de plaquetas y reducir o prevenir hemorragias en los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria (idiopática) (PTI) crónica previamente tratada.

El eltrombopag está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) para:

- Permitir el inicio del tratamiento con interferón.
- Optimizar el tratamiento con interferón.
- El eltrombopag está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 25 de 2016, numeral 3.12.15., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los productos de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto versión 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016.**
- **Declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016.**

Nuevas indicaciones:

El eltrombopag está indicado para aumentar el recuento de plaquetas y reducir o prevenir hemorragias en los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria (idiopática) (PTI) crónica previamente tratada.

El eltrombopag está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) para:

- **Permitir el inicio del tratamiento con interferón.**
- **Optimizar el tratamiento con interferón.**
- **El eltrombopag está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento inmunodepresor.**

3.3.17 ILEVRO® 0.3% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20068507
 Radicado : 2016103238
 Fecha : 29/07/2016
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 3mg de Nepafenaco

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados a la cirugía de cataratas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula o a otros aines.

Advertencias y precauciones: aumento del tiempo de sangrado: con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, existe el potencial de aumento del tiempo de sangrado debido a interferencia con la agregación trombocítica. Ha habido informes que indican que los fármacos antiinflamatorios no esteroides aplicados en los ojos pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hipema) junto con la cirugía ocular. Se recomienda usar ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % con precaución en pacientes con tendencias conocidas al sangrado o que están recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Demora de la cicatrización: los fármacos antiinflamatorios no esteroides (Aine) tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, pueden retardar o demorar la cicatrización. También se sabe que los corticosteroides tópicos retardan o demoran la cicatrización. El uso concomitante de fármacos aine tópicos y corticosteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización. Efectos corneales: el uso de fármacos aine tópicos puede ocasionar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de fármacos aine tópicos puede ocasionar ruptura del epitelio, adelgazamiento corneal, erosión corneal, ulceración corneal o perforación corneal. Estos eventos pueden constituir una amenaza para la vista. Los pacientes con indicios de ruptura del epitelio corneal deben interrumpir inmediatamente el uso de fármacos aine tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, y se debe hacer un control cuidadoso de la salud de la córnea. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos indica que es posible que los pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (p. Ej., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o repetidas cirugías oculares en un período corto tengan un mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a constituir una amenaza para la vista. Los fármacos aine tópicos deben usarse con precaución en estos pacientes. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos también indica que el uso más de 1 día antes de la cirugía o el uso posterior a los 14 días después de la cirugía puede aumentar el riesgo del paciente y la gravedad de los eventos adversos corneales. Uso de lentes de contacto: ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % no debe administrarse mientras se usan lentes de contacto. Uso en poblaciones específicas: embarazo: efectos teratógenos.

Categoría c para el embarazo: los estudios de reproducción realizados con nepafenaco en conejos y ratas en dosis orales de hasta 10 mg/kg/día no han revelado indicios de

teratogenia debida a nepafenaco, pese a la inducción de toxicidad materna. En esta dosis, la exposición a nepafenaco y amfenaco en el plasma de los animales fue, en el caso de las ratas, de aproximadamente 70 y 630 veces la exposición en el plasma de los seres humanos en la dosis oftálmica tópica humana recomendada, y en el caso de los conejos, de 20 y 180 veces la exposición en el plasma de los seres humanos, respectivamente. En las ratas, las dosis tóxicas a nivel materno = 10 mg/kg se asociaron a distocia, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación, menor peso y crecimiento fetal y menor supervivencia fetal. Se ha demostrado que nepafenaco atraviesa la barrera placentaria en las ratas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción realizados con animales no siempre predicen la respuesta humana, ilevro™ (Suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Efectos no teratógenos. Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterial), se debe evitar el uso de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % durante las últimas etapas del embarazo. Madres en período de lactancia: nepafenaco se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe proceder con precaución cuando se administre ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % a una mujer en período de lactancia. Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % en pacientes pediátricos menores de 10 años. Uso geriátrico: no se han observado diferencias generales de seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y más jóvenes.

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

Nuevas indicaciones:

Prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación asociados a cirugía de catarata.
Manejo del dolor e inflamación asociado con cirugía de catarata.

Reducción del riesgo del edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.

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.

3.3.18. HEMOSPEP

Expediente : 20057862

Radicado : 2016176521
 Fecha : 09/12/2016
 Interesado : Orphanpharma S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 0,025mg de Desmopresina Acetato

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Control terapéutico del sangrado y profilaxis del sangrado en intervenciones quirúrgicas menores, en pacientes con ligera hemofilia o enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones: Antecedentes positivos de hipersensibilidad al ingrediente activo, enfermedad de von willebrand tipo ii b, trastornos vasculares, nefritis crónica.

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

Nuevas indicaciones:

Control terapéutico del sangrado y profilaxis del sangrado en intervenciones quirúrgicas menores, en pacientes con ligera hemofilia o enfermedad de von willebrand.

Tratamiento y prevención del sangrado en pacientes con disfunción plaquetaria congénita o adquirida (uremia, cirrosis, uso de antiagregantes, etc.) Y en aquellos tratados con los nuevos anticoagulantes orales.

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 adicionales que permitan evaluar la seguridad y eficacia en el tratamiento y prevención del sangrado en pacientes con disfunción plaquetaria congénita o adquirida (uremia, cirrosis, uso de antiagregantes, etc.) y en aquellos tratados con los nuevos anticoagulantes orales. Teniendo en cuenta que la ampliación solicitada se sustenta en series de casos y algunos estudios no aleatorizados, lo que no permite establecer un adecuado balance riesgo beneficio.

3.3.19. COMPLERA®

Expediente : 20054501
 Radicado : 2016171351

Fecha : 29/11/2016
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25mg de Rilpivirina + 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 200mg de Emtricitabina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: El uso de complera® (emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos sin tratamiento antirretroviral previo.

Contraindicaciones: Complera® no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas cyp3a o el aumento del PH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a complera® o a la clase de antr.o los anticonvulsivos: carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;o los antimicobacterianos: rifabutina, rifampicina, rifapentina;o los inhibidores de la bomba de protones, como esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;o el glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);o la hierba de san juan (hypericum perforatum).precauciones y advertencias: acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis; pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB; nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal; interacciones medicamentosas; trastornos depresivos; disminuciones en la densidad mineral ósea; coadministración con otros productos; redistribución de las grasas; síndrome de reconstitución inmunitaria.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión CO-OCT16-US-FEB16, Núm. de revisión: 1, Fecha de la revisión: 21-Oct-2016
- Información para prescribir versión CO-OCT16-US-FEB16, Núm. de revisión: 1, Fecha de la revisión: 21-Oct-2016

Nueva dosificación:

Adultos: La dosis recomendada de Complera consiste en una tableta administrada por vía oral una vez por día con alimentos.

Disfunción renal: Dado que Complera es una combinación de dosis fijas, no debe recetarse a pacientes que requieran un ajuste de la dosis, como aquellos que tienen disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina estimada inferior a 50 mL por minuto).

Coadministración con rifabutina: Si se coadministra Complera con rifabutina, se recomienda tomar una tableta adicional de 25 mg de rilpivirina una vez por día de manera concomitante con Complera, junto con alimentos, durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutina.

No se recomienda el uso de Complera en pacientes menores de 18 años.

Nuevas indicaciones:

Complera, una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos del VIH-1 (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (rilpivirina) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con un valor de ARN del VIH-1 inferior o igual a 100.000 copias/mL al comienzo del tratamiento, y en determinados pacientes adultos con supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/mL) que se encuentran recibiendo un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento, con el fin de reemplazar su actual régimen terapéutico antirretroviral.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Complera no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de Rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas CYP3A o el aumento del pH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Complera o a la clase de ITRNN:

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina;
- Los inhibidores de la bomba de protones, como dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- El glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);
- La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Advertencias y Precauciones:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 08 de 2017 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

- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.
- Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Interacciones medicamentosas.
- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del tenofovir DF: Disminución de la densidad mineral ósea; y Defectos de mineralización.
- Coadministración con otros productos.
- Redistribución de las grasas.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria.

Nuevas reacciones adversas:

- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.
- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del Tenofovir DF.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia poscomercialización en pacientes que recibieron regímenes que contenían rilpivirina o tenofovir DF. Debido a que las reacciones que aparecen en el período poscomercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Completa:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Aumento de peso

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves, incluidos casos de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos

Rilpivirina:

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Emtricitabina:

No se han identificado reacciones adversas poscomercialización para incluir en esta sección.

Tenofovir disoproxil fumarato:
Trastornos del sistema inmunitario
Reacción alérgica, incluso angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares
Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (más comúnmente: AST, ALT, gamma GT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo y puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía
Trastornos renales y urinarios
Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrógena, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Astenia

Las siguientes reacciones adversas, indicadas bajo los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden producirse como consecuencia de una tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión CO-OCT16-US-FEB16, Núm. de revisión: 1, Fecha de la revisión: 21-Oct-2016**

- Información para prescribir versión CO-OCT16-US-FEB16, Núm. de revisión: 1, Fecha de la revisión: 21-Oct-2016

Nueva dosificación:

Adultos: La dosis recomendada de Complera consiste en una tableta administrada por vía oral una vez por día con alimentos.

Disfunción renal: Dado que Complera es una combinación de dosis fijas, no debe recetarse a pacientes que requieran un ajuste de la dosis, como aquellos que tienen disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina estimada inferior a 50 mL por minuto).

Coadministración con rifabutin: Si se coadministra Complera con rifabutin, se recomienda tomar una tableta adicional de 25 mg de rilpivirina una vez por día de manera concomitante con Complera, junto con alimentos, durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutin.

No se recomienda el uso de Complera en pacientes menores de 18 años.

Nuevas indicaciones:

Complera, una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos del VIH-1 (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (rilpivirina) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con un valor de ARN del VIH-1 inferior o igual a 100.000 copias/mL al comienzo del tratamiento, y en determinados pacientes adultos con supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/mL) que se encuentran recibiendo un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento, con el fin de reemplazar su actual régimen terapéutico antirretroviral.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Complera no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de Rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas CYP3A o el aumento del pH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Complera o a la clase de ITRNN:

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;

- Los antimicrobianos rifampicina, rifapentina;
- Los inhibidores de la bomba de protones, como dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- El glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);
- La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Advertencias y Precauciones:

- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.
- Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Interacciones medicamentosas.
- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del tenofovir DF: Disminución de la densidad mineral ósea; y Defectos de mineralización.
- Coadministración con otros productos.
- Redistribución de las grasas.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria.

Nuevas reacciones adversas:

- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.
- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del Tenofovir DF.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia poscomercialización en pacientes que recibieron regímenes que contenían rilpivirina o tenofovir DF. Debido a que las reacciones que aparecen en el período poscomercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Complera:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Aumento de peso

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves, incluidos casos de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos

Rilpivirina:

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Emtricitabina:

No se han identificado reacciones adversas poscomercialización para incluir en esta sección.

Tenofovir disoproxil fumarato:

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción alérgica, incluso angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (más comúnmente: AST, ALT, gamma GT)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo y puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrótica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Astenia

Las siguientes reacciones adversas, indicadas bajo los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden producirse como consecuencia de una tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1 MEDICAMENTOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

Radicado : 17020165
 Fecha : 22/02/2017
 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 informe de seguridad referente a los medicamentos Antivirales de Acción Directa (DAAs) que se utilizan para tratar el virus de la hepatitis C crónica (VHC) frente al comunicado emitido por la Agencia del Reino Unido (MHRA).

Lo anterior teniendo en cuenta que el VHC es un virus con una sola hebra de ARN perteneciente a la familia de los flavivirus y con una velocidad de renovación muy alta. El VHC se introduce en el cuerpo y ataca al hígado, que es el lugar principal donde se multiplica. Allí se acopla al recubrimiento exterior de una célula del hígado, o hepatocito, y se introduce en la misma. Una vez dentro de la célula, el VHC libera su material genético y se apropia de los procesos internos de la célula.

Adicionalmente la hepatitis crónica por el virus C (HCV) representa un importante problema de salud global considerando que es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. El objetivo de la terapia para el virus de la hepatitis C es prevenir esas complicaciones mediante la erradicación viral.

La terapia para el VHC ha sido recientemente revolucionada por el desarrollo y aprobación de agentes antivirales de acción directa (DAA, direct-acting-agents).

Por otra parte en contraste con la actividad antiviral no específica de IFN y ribavirina, los DAA están designados para inhibir las proteínas virales involucradas en el ciclo de replicación del VHC. La complejidad de la maquinaria de replicación viral ha permitido diseñar numerosos blancos potenciales. Los primeros dos agentes aprobados en esta nueva clase de DAA, telaprevir y boceprevir, inhiben la proteasa NS3/NS4A y están indicados para los pacientes infectados con el genotipo 1 de HCV.

Conseguir respuesta viral sostenida (RVS), lo que es equivalente a curación, con tratamiento antiviral, cambia de forma radical la historia natural de la hepatitis crónica C, de tal modo que en la mayor parte de los pacientes la progresión de la fibrosis se detiene, virviendo en muchos de ellos, se reduce drásticamente la incidencia de complicaciones hepáticas, y disminuye también morbilidad asociada a las complicaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

El objetivo del tratamiento frente al VHC es la curación/erradicación de la infección.

El VHC se replica a una velocidad muy elevada en el citoplasma de las células que forman el hígado (hepatocitos), durante el llamado ciclo vital. Este ciclo transcurre desde que el VHC se une a la membrana plasmática del hepatocito y su endocitosis a través de ésta, pasando por la pérdida de la envoltura y la generación de la red membranosa, la traducción y la replicación, el ensamblaje viral, y finalmente el transporte y la liberación del nuevo virus en el espacio extracelular.

La Agencia del Reino Unido (MHRA), informa que el uso de antagonistas de la vitamina K de manera concomitante con los antivirales de acción directa para la hepatitis C crónica, puede producir cambios en el INR durante el tratamiento. Se cree que los cambios en la función hepática secundaria al tratamiento de la hepatitis C afectan la eficacia de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K.

Los beneficios del tratamiento con antivirales de acción directa para la hepatitis C crónica, continúan superando los riesgos de una interacción con los antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, los valores de INR deben ser monitoreados de cerca en pacientes que reciben este tratamiento concomitante, porque los cambios en la función hepática pueden afectar los valores de INR y requieren el ajuste de la terapia anticoagulante.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir como advertencia en las etiquetas, insertos y en la información para prescribir, de los medicamentos que pertenecen a los Antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C crónica:

- Riesgo de presentar interacción con el uso concomitante de los antagonistas de la vitamina K con posibles cambios en el INR.
- Monitorear el INR de manera periódica, durante el tratamiento de la hepatitis C crónica con antivirales de acción directa en pacientes que también reciben antagonistas de la vitamina K, debido a los posibles cambios en la función hepática durante el tratamiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos antivirales de acción directa, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

- **Riesgo de presentar interacción con el uso concomitante de los antagonistas de la vitamina K con posibles cambios en el INR.**

- **Monitorear el INR de manera periódica, durante el tratamiento de la hepatitis C crónica con antivirales de acción directa en pacientes que también reciben antagonistas de la vitamina K, debido a los posibles cambios en la función hepática durante el tratamiento.**

3.8 RECURSO DE REPOSICIÓN

3.8.1. LIPOMEGA 40

Expediente : 20109856
 Radicado : 2016068419
 Fecha : 22/12/2016
 Interesado : Procaps S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016049821 del 25 de noviembre de 2016 teniendo en cuenta los siguientes hechos:

- Las estatinas son el fármaco de elección y la piedra angular en el tratamiento de la dislipidemia aterogénica, considerándose que los efectos pleiotrópicos de las mismas se consiguen solo con tratamiento intensivo (Dosis Altas), y que la atorvastatina en dosis de 40 a 80mg es una de las dos estatinas recomendadas para terapia intensiva
- La dosificación de atorvastatina 40mg + EPA y DHA 1g en una sola cápsula permite administrar una dosis de estatina adecuada para la terapia intensiva en pacientes con RCV alto que requieran reducción >50% de LDLc con la dosis recomendada de omega-3 para el manejo en prevención secundaria de la ECV y permitirá alcanzar el máximo beneficio de cada uno de sus componentes.

Adicionalmente el interesado solicita se revoque la Resolución No. 2016049281 del 25 de noviembre de 2016 y en su defecto aprobar la solicitud de Evaluación farmacológica solicitada.

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.

3.8.2. ENTEROSGEL

Expediente : 20103867
 Radicado : 2015169877
 Fecha : 26/12/2016
 Interesado : Eurolife S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016049895 del 25 de noviembre de 2016 teniendo en cuenta los siguientes hechos:

- El producto se trata de Polimetilsiloxano Polihidrato o Simeticona la cual ya ha sido probada su seguridad y eficacia de acuerdo a los estudios allegados.
- El uso de producto está sustentado y aprobado en el país de origen como dispositivo médico y tiene única indicación como desintoxicante, en el rango de patologías propuestas.
- Para ajustarse a la Legislación Colombiana, el producto se comercializará con única indicación como medio de desintoxicación para casos de toxicidad aguda y crónica de diversa etiología causadas por sustancias fuertes y tóxicas, incluyendo drogas y alcohol, alcaloides, sales de metales pesados.

Adicionalmente el interesado solicita se revoque la Resolución No. 2016049895 del 25 de noviembre de 2016 y en su defecto aprobar la solicitud de Evaluación farmacológica solicitada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica la negación por cuanto no allego evidencia con estudios clinicos con adecuada casuistica y diseño metodológico que permitan sustentar su uso como agente desintoxicante.

3.8.3. ETANERCEPT

Expediente : 20101684/
 Radicado : 2015149648/2016060073/2016138920
 Fecha : 30/09/2016
 Fecha C.R. : 09/02/2017
 Interesado : Willow Pharma S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016036884 del 20 de septiembre de 2016, teniendo en cuenta los siguientes hechos:

1. Revocar en su totalidad la resolución No. 2016036884, por la cual “se niega la solicitud de concesión de Evaluación Farmacológica, para el producto

ETANERCEPT, a favor de Willow Pharma S.A.S., y se niega el inserto” dado que, a diferencia de lo que manifiesta el despacho se ha dado cabal cumplimiento a los requerimientos manifestados en el auto No. 2016002906. Como consecuencia de lo anterior, solicitamos a la Sra. Directora, Dra. LUZ ELENA FRANCO, proceder a aprobar la solicitud de evaluación farmacológica.

2. Invocando los principios de eficacia de los derechos de los administrados, eficiencia en el desarrollo de la función administrativa y de primacía de las normas sustanciales sobre las disposiciones adjetivas, comedidamente solicitamos al despacho declarar, con base en las aclaraciones formuladas en este memorial, que se ha dado cabal cumplimiento a los requerimientos realizados por esta dirección mediante auto 2016002906, circunstancia que hace merecedora de aprobación, de los estudios de evaluación farmacológica

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. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1 17023998

Fecha : 02/03/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se generen las acciones correspondientes a todos los medicamentos que contienen Laba como principio activo, solo o en combinación, incluyan en su información farmacológica la advertencia de riesgo de muerte relacionado con el asma, de acuerdo a lo indicado en el Acta No 14 de 2014 numeral 3.10.1., Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.1.4 y Acta No 24 de 2014 numeral 3.8.2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que mediante concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.6.4., se recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos del grupo farmacológico agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA), con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

- **Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma.**
- **El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.**

3.11. CONSULTAS

3.11.1. LUTAPOL

Expediente : 20097303
 Radicado : 16128108
 Fecha : 29/11/2016
 Fecha CRC : 01/02/2017
 Interesado : Instituto Nacional de Cancerología-ESE

Composición: Lutecio (177Lu) cloruro 0,925- 97 GBq por vial.

Forma Farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Para ser utilizado sólo para el marcaje de moléculas transportadoras, que han sido desarrollados y autorizados específicamente para radiomarcaje con este radionúclido.

Contraindicaciones y advertencias: El contenido del vial del producto no debe ser administrado directamente al paciente, pero debe ser utilizado para el marcaje de moléculas transportadoras, como los anticuerpos monoclonales, péptidos u otros substratos.

Para cada paciente, la exposición a la radiación debe estar justificada por el beneficio probable del procedimiento farmacéutico con el uso de este producto. La cantidad requerida para el radiomarcaje y la cantidad del medicamento marcado con Lutecio (177Lu) que se administre al paciente, debe ser tan bajo como sea razonablemente posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

Para obtener información relativa a las advertencias y precauciones especiales para el uso del medicamento marcado con Lutecio (177Lu) referirse al resumen de las características del producto / prospecto del medicamento a marcar.

Población Pediátrica:

Debe tenerse especial cuidado al administrar medicamentos radiactivos a los niños y adolescentes (de 2 a 16 años).

Reacciones adversas:

Las reacciones posibles adversas después de la administración intravenosa de un producto medicinal marcado con Lutecio (^{177}Lu), serán dependientes del producto medicinal específico que se esté usando. Tal información será suministrada en Resumen de Características del Producto o Prospecto del producto medicinal a ser marcado. Para cada paciente, exposición a la ionización de la radiación debe ser justificable sobre la base del beneficio clínico. La actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y un potencial para el desarrollo de defectos hereditarios.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre siguientes aspectos para el precursor radiofármaco Lutapol® con registro sanitario Invima 2016M-0017421:

1. Las indicaciones.
2. Las dosis terapéuticas.
3. Que se especifique cual o cuales van a ser las "moléculas transportadoras" o marcadas para la cual se está autorizando este producto.
4. La cantidad y características de cada una de estas moléculas.
5. El procedimiento de marcación
6. Las condiciones de marcaje y almacenamiento, puesto que estas moléculas "principio activo" son las que modifican el efecto farmacéutico",
7. La vía de administración.
8. La dosis y los efectos secundarios toxicológicos.
9. La composición actualmente aprobada así: Vial contiene 0,925-97 GBq

Teniendo en cuenta la solicitud arriba mencionada y dado que dicha solicitud corresponde a temas de seguridad y eficacia, el grupo de registros sanitarios de la dirección de medicamentos y productos biológicos le solicita amablemente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclarar o si es el caso evaluar y conceptuar nuevamente sobre los temas solicitados por el Instituto Nacional de Cancerología-ESE. Se hace necesario recomendarle a la SEMPB que revise el anexo adjuntado en la presente solicitud, el cual corresponde a la correspondencia con radicado No. 16128108 del 29/11/2016; sin embargo a continuación se redacta un resumen de lo que expresa el interesado en dicha correspondencia:

Los interesados manifiestan que la presentación aprobada en el registro no corresponde a dosis terapéutica para ninguna patología conocida y que las indicaciones aprobadas son inespecífica. Por otra parte manifiestan que NO contemplan las características radioquímica específicas que un isótopo debe tener para enfermedades oncológicas.

Que los interesados declaran que el INC utiliza el Lutecio-177 cloruro como precursor para la elaboración del radiofármaco ¹⁷⁷Lu-Dotatoc, empleado en el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos desde el año 2008, lo cual coincide con el documento de la EMA arriba mencionado.

Es importante aclarar que los interesados expresan y solicitan que el registro No. INVIMA 2016M-0017421 dado por el invima para el producto lutapol ® debe ser revisado nuevamente y que se especifique cual o cuales van a ser las "moléculas transportadoras" o marcadas para la cual se está autorizando este producto, cantidad y características de cada una de estas moléculas, procedimiento de marcación y condiciones de marcaje y almacenamiento, puesto que estas moléculas "principio activo" son las que modifican el efecto farmacéutico", también lo relacionado con la vía de administración, la dosis y los efectos secundarios toxicológicos y el programa de farmacovigilancia.

Dicen además que al darse el registro sanitario al producto LUTAPOL ®, se convierte este producto NO farmacéutico en el UNICO con registro sanitario en Colombia, impidiendo el ingreso de este mismo isótopo con otras características específicas (de acuerdo a la molécula a marcar y propias de los reactores Nucleares donde se producen), que le permiten la marcación óptima de uno u otro ligando, modificando entonces la calidad de la imagen obtenida y por ende la calidad del tratamiento recibido por el paciente.

Por otra parte manifiestan que la composición aprobada de cada vial contiene 0,925-97 GBq es muy alta y nunca en el país se ha utilizado una dosis de 97 GBq lo cual causaría la muerte del paciente por sobredosis.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, SEMPB, ha revisado y analizado la información que incluye:

- La documentación allegada por los interesados sobre Lutecio 177
- La normatividad vigente sobre radiofármacos
- La información allegada sobre eficacia y seguridad del Lutecio 177 y de los transportadores: DOTA-octotrida, EDTMP (ácido etilendiaminotetrametilenfosfónico) y Anticuerpo monoclonal CC49)
- Los datos disponibles sobre incidencia de tumores neuroendocrinos en el país
- Las causas que generaron la inclusión del medicamento Lutecio en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND)
- El antecedente de los productos aprobados que ingresaron a las normas farmacológicas para ser usados como transportadores de radionúclidos

Resultado del análisis se encuentra que:

1. La eficacia y seguridad del producto Lutecio 177 fueron evaluadas con estudios clínicos de este producto unido a moléculas transportadoras. El

inserto debe contener y precisar la información que permita el uso correcto del medicamento de acuerdo a su estabilidad y potencia con el propósito de asegurar la eficacia y seguridad en el momento de su uso.

6. Para la elaboración de los radiofármacos (transportador-marcador) en las entidades autorizadas por el Invima, debe ajustarse a las condiciones que exige la normatividad vigente sobre certificación en Buenas Prácticas de Elaboración y uso de medicamentos en seres humanos.
7. Finalmente sobre el retiro del Lutecio 177 del LMVND, este se hará una vez la SEMPB tenga la seguridad de que existe el mecanismo para cubrir la necesidades nacionales de uso del Lutecio 177 en las indicaciones aprobadas, lo cual supone que haya simultáneamente disponibilidad del transportador y no haya otros criterios para mantenerlo en el Listado.

3.11.2. LUTAPOL

Radicado : 17008395
 Fecha : 26/01/2017
 Interesado : Pronuclear S.A.S

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al radicado No. 16136738, en el que se solicito allegar al INVIMA los soportes que evidencian la capacidad de la empresa para atender las necesidades del país del medicamento Lutecio 177Lu en el sentido de indicar que cuentan con la capacidad e abastecer todo el mercado nacional, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

El medicamento Lutapol es indicado para ser utilizado sólo para el marcaje de moléculas transportadoras, que han sido desarrolladas y autorizados específicamente para el radiomarcaje con este radionucleido, es decir que se utiliza para el tratamiento de tumores neuroendocrinos. Los tumores neuroendocrinos son masas que se originan en las células neuroendocrinas que están distribuidas en todo nuestro cuerpo. Son tumores poco frecuentes en comparación a otras enfermedades similares; y son de crecimiento muy lento comparado a los tumores malignos conocidos, como el cáncer de mama, el adenocarcinoma de pulmón, adenocarcinoma de estómago entre otros.

En Colombia hay diferentes tecnologías disponibles en el mercado para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, la terapia con Lutecio 177Lu es utilizada por un número estimado 50 pacientes, los cuales pueden utilizar entre 2 y 3 dosis mensuales segunda

prescripción médica, pacientes a nivel nacional que están en capacidad de cubrir a partir del mes de febrero de 2017.

Cabe resaltar que actualmente es un solo importador bajo la figura evita no es posible que se encuentra cubriendo esta demanda nacional y que está comercializando el producto a un alto costo a este número de pacientes. La comercialización del medicamento bajo el registro sanitario se realizaría a un menor costo lo que va a dar la posibilidad de generar acceso a esta tecnología a nuevos pacientes y un menor costo sistema salud.

De otra parte, dado a que el registro sanitario fue expedido a finales del año anterior, a la fecha están realizando los trámites de pedido e importación y estudio de mercado para el abastecimiento de la demanda nacional del producto, la cual están en capacidad tanto del fabricante “National Centre For Nuclear Research” Pronuclear S.A.S., importadores a este número de pacientes e inclusive posesionar esta tecnología segura eficaz para pacientes en Colombia

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que su solicitud ya fue resuelta en el numeral 3.11.1., de la presente acta.

3.11.3. RADICADO 17015886

Fecha : 13/02/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora información con respecto a la preocupación que se genere una aplicación y revisión minuciosa de los requisitos regulatorios que determinan que un producto farmacéutico entre al país de acuerdo a los estándares internacionales de seguridad, calidad y eficacia evitando que se ponga en riesgo la salud de los pacientes Colombianos.

Lo anterior teniendo en cuenta que han encontrado que en los últimos meses ha existido una modificación a los requerimientos que se realizan a los productos de origen biotecnológico en su etapa de evaluación farmacológica, ya que solamente se viene exigiendo a estos productos los planes de gestión del riesgo que permita hacer seguimiento pos comercialización, aspectos que aún no han sido regulados por el Ministerio de Salud y Protección Social, ya que a la fecha no se ha expedido la guía de plan de gestión de riesgos.

En vista de lo anterior, resulta importante comentar que en el ejercicio de la función pública, las autoridades administrativas se encuentran sometidas al principio de seguridad jurídica, en el sentido de todas las actuaciones que ellas realicen deben generar estabilidad en cuanto a sus efectos o consecuencias. En el caso concreto, a través de estos cambios de interpretación que se han venido evidenciando, es claro que se puede generar una inestabilidad jurídica, sin cumplir con los estándares internacionales que por disposición del artículo 89 de la Ley 1438 de 2011 deben aplicarse al momento de la evaluación farmacológica de estos medicamentos.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que el plan de gestión del riesgo no es un elemento único, es un elemento complementario adicional a la información necesaria para hacer la evaluación farmacológica de los productos.

3.11.3 VIMIZIM® 1MG/ML SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Radicado : 17019840
 Fecha : 21/02/2017
 Interesado : Biomarin Pharmaceutical Inc

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora la exclusión del principio activo Elosulfasa del listado de medicamentos vitales no disponibles teniendo en cuenta que el Registro Sanitario de este producto fue concedido mediante Resolución No. 2016008064 del 8 de marzo de 2016, vigente hasta el 11 de abril de 2021 y en la actualidad hay disponibilidad del medicamento para los pacientes que requieran el mismo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y el análisis de las causas que generaron la inclusión del medicamento Elosulfasa Solución para infusión 5 mg/5 mL (1 mg/mL) contenidas en el Acta 08 de 2015, además de la tendencia de importación como vital no disponible y la situación actual de disponibilidad de este medicamento en el país, que incluye que el producto cuenta con Registro Sanitario Vigente INVIMA 2016M-0016902, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se debe retirar del Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles el medicamento Elosulfasa Solución para infusión 5 mg/5 mL (1 mg/mL). Se recuerda la obligatoriedad del reporte inmediato de la información sobre la no comercialización temporal o definitiva, estipulado en el Artículo 8 del Decreto 843 de 2016 para lo que se dispone de los lineamientos de la Dirección de Medicamentos y productos Biológicos en el siguiente enlace del sitio web, www.invima.gov.co > noticias <https://www.invima.gov.co/lineamientos-para-la-radicaci%C3%B3n-de-agotamiento,-no->

comercializaci%C3%B3n-y-cancelaci%C3%B3n-de-registros-sanitarios-de-acuerdo-al-decreto-843-de-2016.html

3.11.4 CLORHIDRATO DE PROTAMINA SOLUCIÓN INYECTABLE 5000UI

Radicado : 17021919
 Fecha : 27/02/2017
 Interesado : Biomedical Pharma Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora el retiro del medicamento de la referencia, del listado de medicamentos vitales no disponibles, lo anterior teniendo en cuenta que dicho producto, ya se encuentra debidamente registrado por la empresa Biomedical Pharma Ltda., bajo el nombre de Protamyn 1000®, el cual ya se encuentra en el mercado, con la siguiente descripción de acuerdo a Registro Sanitario:

Producto: Protamyn 1000® UI/mL Ampolla
 Registro Sanitario: INVIMA 2015M-0016494
 Tipo de Registro: Fabricar y Vender
 Titular: Biomedical Pharma Ltda.
 Fabricante: Arbofarma S.A.S. – Bogotá
 Forma farmacéutica: Solución inyectable
 Principio Activo: Cada ampolla por 5 mL de solución inyectable contiene Clorhidrato de Protamina 5000UI

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y el análisis de las causas que generaron la inclusión del medicamento Clorhidrato de Protamina por 5.000 UI y Sulfato de Protamina 71.5 mg contenidas en las Actas 08 y 10 del 2015 y que actualmente el producto cuenta con dos Registros Sanitarios Vigentes: INVIMA 2016M-0016902, INVIMA 2016M-002645-R4 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requiere concepto del Ministerio de Salud y Protección Social acerca de la superación del estado de desabastecimiento con la información de la demanda del Medicamento y la disponibilidad en el país con la participación de los dos titulares y otros importadores. Una vez se disponga de esta información y se identifique que se encuentra controlado el riesgo del desabastecimiento en el país, el Invima podrá retirar del Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles el medicamento solicitado.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

Radicado : 17015115
Expediente : 19968466
Fecha : 10/02/2017
Interesado : Centro de Inmunología Molecular

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.15, a través del cual se recomienda continuar con la renovación del registro sanitario, en el sentido de incluir dentro de las indicaciones del producto “tratamiento de la anemia en el recién nacido pre termino.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.15.

3.12.2. PEN VEE K 500 MG TABLETAS CON PELICULA.

Expediente : 2016019341
Radicado : 19909018

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No.06 de 2017, numeral 3.11.1., en el sentido de indicar que la condición de venta del producto de la referencia es con fórmula médica y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.2. VOLTAREN

Radicado : 17017624
Expediente : 20058288
Fecha : 16/02/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar los siguientes puntos con respecto al concepto emitido en el Acta No. 25 de 2016, numeral 3.3.1.:

1. Si la comisión revisora no acepta el diclofenaco tópico como una opción terapéutica para el alivio del dolor de la osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

2. En caso de que sea así, ¿Cuál es el racional científica para no aceptarlo?
3. ¿Qué soportes o qué condiciones requeriría la Comisión Revisora que se tuvieran para aprobarlo?
4. ¿Qué evidencia hay disponible de que el balance riesgo beneficio o que haya un riesgo para la salud publica en aprobar este uso para el diclofenaco tópico?
5. La afirmación “voltaren Emulgel Forte 2.32% provee alivio prolongado del dolor hasta por 12 horas (aplicado 2 veces al día, por la mañana y por la noche de acuerdo a las instrucciones de uso)”, se basa en las indicaciones y dosificación previamente aprobadas para el producto según concepto emitido en el numeral 3.3.1., del Acta 25 de 2016, sin embargo esta fue omitida en el concepto antes mencionado, por esto se solicita se aclare y conceptúe si la afirmación indicada no es aceptada pese a que está tomada de las indicaciones y dosificación previamente aprobadas.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.3.1., teniendo en cuenta que los usos solicitados expresamente por el interesado están incluidos implícitamente en lo conceptuado. Adicionalmente en cuanto a la posología y duración del efecto la Sala informa que estas proclamas no hacen parte de las indicaciones.

3.12.3 BUSCAPINA® FEM

Expediente : 19963423
 Radicado : 17017529
 Fecha : 16/02/2017
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 29 de 2016, numeral 3.4.11., por cuanto:

- No son claros los motivos por los cuales la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda negar la solicitud de aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- No se concedió la oportunidad de allegar información complementaria mediante la emisión de un concepto que solicitara la información adicional o por medio de un requerimiento (Auto) de acuerdo con lo establecido en el artículo 25 del Decreto 677 de 1995 y en concordancia con los dispuesto en el Artículo 17 del código contencioso administrativo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 29 de 2016, numeral 3.4.11., en el sentido de indicar que el interesado debe ajustarse a las contraindicaciones, precauciones y advertencias aprobadas en el registro sanitario y al concepto del llamado de revisión de oficio del Acta No. 21 de 2016 Segunda Parte, numeral 3.6.1., dado que en las modificaciones sugeridas se elimina información relevante para garantizar un manejo seguro y eficaz del producto, sobre todo tratándose de productos destinados a uso frecuente como sería la dismenorrea y de venta libre.

3.12.4. RADICADO 16112553

Fecha : 24/10/2016
Interesado : Pfizer S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2016 numeral 3.6.1., teniendo en cuenta la extensión y el tipo de lenguaje usado en el concepto de referencia es dirigido al cuerpo médico el cual podría generar inconvenientes para la lectura por parte de los consumidores o posibles confusiones, por tal razón presenta una propuesta para ser incluida en la etiquetas, rótulos y empaque de los productos de venta libre con principio activo ibuprofeno como se muestra a continuación:

Precauciones y Advertencias:

1. Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, hipertensión arterial, una enfermedad arterial, una enfermedad del corazón, falla cardiaca, enfermedad arterial, una enfermedad renal, desordenes de la coagulación, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE)
2. El uso concomitante con el ácido acetyl salicílico (ASA), anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, corticoides o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocárdico (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetyl salicílico.
3. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras.
4. Empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y

cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo.

5. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar.
6. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.
7. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día)
8. Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando.

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.

3.12.5. INSULEX R 100 UI/mL (INSULINA HUMANA)

Expediente : 20013207
Radicado : 2016006682

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.19., en el sentido de indicar que el producto de la referencia con composición cada mL contiene insulina humana 100.000 UI y forma farmacéutica solución inyectable se incluye en la Norma Farmacológica 8.2.3.0.N10.

3.16. UNIFICACIONES

3.16.1. PROPRANOLOL

Expediente : 19963941
Radicado : 2016020227

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo propranolol en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Presentaciones: cápsula de 40 mg, 80 mg, solución inyectable de 40 mg

Composición: Propranolol 40 y 80 mg

Forma Farmacéutica: capsula, tableta, solución inyectable

**Indicaciones: Control de la hipertensión, manejo de la angina de pecho, Profilaxis a largo plazo después de la recuperación de infarto agudo del miocardio, Control de arritmias cardíacas supraventriculares
Profilaxis de la migraña,
Manejo del tremor esencial,
Coadyuvante en el alivio de los síntomas autonómicos asociados a la ansiedad,
Profilaxis de la hemorragia gastrointestinal alta en pacientes con hipertensión portal y varices esofágicas
Manejo de la cardiopatía hipertrófica obstructiva y de la tetralogía de Fallot,
Manejo del feocromocitoma (debe ser iniciado solamente en la presencia de un efectivo bloqueador a)
Manejo auxiliar de la tirotoxicosis y crisis tirotóxica**

Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Asma bronquial o broncoespasmo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Hipoglicemia. Acidosis metabólica. Shock cardiogénico. Hipotensión grave.
Trastornos arteriales periféricos graves. Angina de Prinzmetal**

Bradicardia sinusal o bloqueo cardíaco parcial. Síndrome del nódulo sinusal enfermo/bloqueo del nódulo sinoauricular (sa). Embarazo, lactancia, insuficiencia cardíaca incipiente o manifiesta, a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado.

Feocromocitoma no tratado.

Precauciones y advertencias:

En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los bloqueantes beta no selectivos como el propranolol pueden agravar la enfermedad obstructiva. Por consiguiente, el propranolol está contraindicado en esta situación.

**El broncoespasmo normalmente puede ser revertido con broncodilatadores beta-2 agonistas, tales como el salbutamol. Se pueden requerir dosis mayores de broncodilatador beta-2 agonista para superar el beta-bloqueo producido por propranolol y se deberá ajustar la dosis según la respuesta clínica: se deberá considerar tanto la administración intravenosa como la inhalatoria.
Puede considerarse también el uso de aminofilina intravenosa y/o el empleo de ipratropio (administrado mediante nebulizador). Se ha comunicado también que glucagón (de 1 a 2 mg administrados por vía intravenosa) produce un efecto**

broncodilatador en pacientes asmáticos. En casos graves, se puede requerir oxígeno o ventilación asistida.

Debe evitarse la administración concomitante de betabloqueantes y bloqueantes del canal del calcio con efectos inotrópicos negativos (por ejemplo, verapamilo y diltiazem) ya que puede causar un aumento de estos efectos, particularmente en pacientes con disfunción ventricular y/o alteraciones en la conducción sinoauricular o aurículo-ventricular. Esto puede originar hipotensión grave, bradicardia e insuficiencia cardíaca. Debido a esto, cuando se esté administrando un betabloqueante o un bloqueante del canal del calcio es necesario interrumpir el tratamiento 48 horas antes de la administración vía intravenosa del otro (bloqueante del canal de calcio o betabloqueante, respectivamente).

Insuficiencia hepática o renal grave: Se debe administrar con precaución y seleccionar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa

Bloqueo auriculoventricular de grado I:

Se debe proceder con precaución si se administra propranolol a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Cirrosis hepática descompensada:

Debe utilizarse el propranolol con precaución en los pacientes con cirrosis descompensada.

El propranolol podría enmascarar signos de tirotoxicosis.

El propranolol podría enmascarar signos de hipoglucemia (especialmente la taquicardia).

Se debe proceder con precaución con los pacientes diabéticos con tratamiento hipoglucémico concomitante. Propranolol puede prolongar la respuesta hipoglucémica a la insulina. El propranolol puede prolongar los episodios hipoglucémicos en dichos pacientes. En ocasiones el propranolol podría provocar hipoglucemia incluso en personas no diabéticas, como recién nacidos, lactantes, niños, pacientes de edad avanzada, pacientes en hemodiálisis, pacientes con hepatopatía crónica, pacientes que tomen una sobredosis y en ayuno prolongado. En pacientes aislados y con muy escasa frecuencia se ha producido con propranolol hipoglucemia grave con convulsiones y/o coma. Una de las acciones farmacológicas del propranolol es reducir la frecuencia cardíaca; en los casos en que los síntomas puedan atribuirse a una frecuencia cardíaca lenta, podrá reducirse la dosis.

Se debe tener especial cuidado con los pacientes cuya reserva cardíaca es mala. Se deben evitar los bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta en la insuficiencia cardíaca sintomática; no obstante, pueden utilizarse en pacientes cuyos signos de insuficiencia hayan sido controlados.

El propranolol puede agravar una reacción anafiláctica. Los bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta pueden provocar una reacción más grave a una serie de alérgenos cuando se administran a pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas a dichos alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina que se utilizan para tratar las reacciones alérgicas. Es necesario proceder con especial precaución al utilizar bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta en pacientes con antecedentes de anafilaxis.

La función hepática se deteriorará en pacientes con hipertensión portal, que pueden desarrollar encefalopatía hepática. Varias notificaciones sugieren que el tratamiento con propranolol podría aumentar el riesgo de sufrir encefalopatía hepática.

Aunque está contraindicado en varios trastornos circulatorios periféricos, los bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta también pueden agravar formas menos graves. Por lo tanto, el propranolol debe utilizarse con mucha precaución en afecciones como la enfermedad/síndrome de Raynaud o la claudicación intermitente.

Se han notificado casos aislados de síndrome similar a la miastenia gravis o de exacerbación de la miastenia gravis en pacientes que habían recibido propranolol. Los bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta no deben utilizarse en el feocromocitoma sin tratar; no obstante en pacientes con feocromocitoma se puede administrar un bloqueante alfa de forma concomitante.

Cirugía:

Cuando se decida interrumpir un bloqueo beta como preparativo para una intervención quirúrgica, se debe interrumpir el tratamiento durante al menos 48 horas. La continuación del bloqueo beta reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación, pero también puede aumentar el riesgo de hipotensión. Si se decide continuar el tratamiento, es preciso proceder con precaución con el uso de ciertos anestésicos. Se puede proteger al paciente de reacciones vagas mediante la administración intravenosa de atropina.

Lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas

poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo:

No hay datos suficientes del uso del propranolol en mujeres embarazadas para evaluar si posee efectos nocivos. Hasta ahora no existe evidencia de un mayor riesgo de malformaciones congénitas en humanos. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos sobre la reproducción. A tenor del mecanismo farmacodinámico de acción, se debe tener en cuenta la posible inducción de efectos secundarios sobre el feto y el recién nacido al utilizarse en la última fase del embarazo (en especial bradicardia, hipoglucemia e hipotensión). En general, los bloqueantes beta reducen el flujo sanguíneo de la placenta lo que puede originar muerte fetal intrauterina, inmadurez y partos prematuros. Existe un mayor riesgo de complicaciones cardíacas y pulmonares en el neonato durante el período post-natal. En general, no debe utilizarse Propranolol durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la paciente requiera tratamiento con propranolol.

Lactancia:

La mayoría de bloqueantes de los receptores ad renérgicos beta, especialmente los compuestos lipófilos, pasarán a la leche materna aunque en una magnitud variable. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de estos compuestos.

Fertilidad: No se dispone de datos relevantes acerca del efecto sobre la fertilidad en los humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de reacción para conducir, utilizar maquinaria o trabajar puede verse afectada. Este efecto es mayor al inicio del tratamiento, cuando se aumenta la dosis, después de un cambio de tratamiento y cuando se consume alcohol. Debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

Dosificación:

Para cambiar la dosis oral a IV es necesaria la titulación cuidadosa de la dosis intravenosa y las Equivalencias de dosis exactas debido a las características de la formulación oral. Las dosis oral e IV deben adaptarse a las necesidades del paciente. Al igual que con los bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta, el tratamiento no debe interrumpirse bruscamente. La dosis deberá reducirse de forma gradual a lo largo de un periodo de entre 7 y 14 días. Se debe sustituir por la dosis equivalente de otro bloqueante de los receptores adrenérgicos beta o la retirada del propranolol debe ser gradual. Los pacientes deberán ser controlados durante la retirada, sobre todo aquellos con cardiopatía isquémica. El

beneficio/riesgo de la retirada del beta-bloqueante deberá determinarse para cada paciente.

Hipertensión:

Inicialmente 40 mg dos o tres veces al día, que pueden aumentarse en 80 mg al día a intervalos semanales en función de la respuesta. El intervalo de dosis habitual es de 160-320 mg/día. Con el uso concurrente de diuréticos y/o vasodilatadores periféricos se logra una reducción aún mayor de la tensión arterial.

Angina de pecho: Dosis inicial es de 40 mg dos o tres veces al día, que puede aumentarse en la misma cantidad a intervalos semanales en función de la respuesta. La dosis puede aumentarse hasta 120- 240 mg al día.

Síndrome del infarto de miocardio: El tratamiento debe iniciarse una vez estabilizado el infarto de miocardio, con una dosis inicial de 40 mg dos o tres veces al día durante dos o tres días. Para mejorar el cumplimiento terapéutico, la dosis total diaria puede ser a partir de entonces de 80 mg dos veces al día.

Arritmias: 1 a 3 mg IV administrados bajo vigilancia de electrocardiograma y presión venosa central. (Tasa no superior a 1 mg / min para disminuir la posibilidad de reducir la presión sanguínea y causar paro cardíaco). Puede repetirse después de 2 minutos; y después de 4 horas se pueden dar dosis adicionales. Debe realizarse la Transferencia a la terapia oral tan pronto como sea posible.

Migraña: dosis inicial es de 40 mg dos o tres veces al día, puede aumentarse hasta 80- 160 mg al día.

Temblor esencial: La dosis inicial es de 40 mg dos o tres veces al día. Para estas indicaciones la dosis y los intervalos de administración deben adaptarse a las necesidades individuales de los pacientes.

Ansiedad: 40 mg oral 1 hora antes del evento.

Hemorragia gastrointestinal en pacientes con hipertensión portal y varices esofágicas: Se debe ajustar la dosis para alcanzar una reducción de la frecuencia cardíaca en reposo del 25%. La administración debe iniciarse con 40 mg dos veces al día, y aumentar a 80 mg dos veces al día en función de la respuesta de la frecuencia cardíaca. Si es necesario, se puede aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 160 mg dos veces al día.

Hipertensión:

Inicialmente 40 mg dos o tres veces al día, que pueden aumentarse en 80 mg al día a intervalos semanales en función de la respuesta. El intervalo de dosis habitual es

de 160-320 mg/día. Con el uso concurrente de diuréticos y/o vasodilatadores periféricos se logra una reducción aún mayor de la tensión arterial.

Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica: La mayoría de los pacientes responden dentro del intervalo de dosis de 10-40 mg tres o cuatro veces al día.

Feocromocitoma: Tumor operable: liberación inmediata, 60 mg / día oral en dosis divididas durante 3 días antes de la cirugía, con bloqueador alfa-adrenérgico. **Tumor inoperable:** liberación inmediata, 30 mg / día ORAL en dosis divididas, con bloqueador alfa-adrenérgico.

Tormenta de la tiroides

Inicial para el efecto rápido, 0,5 a 1 mg IV con monitorización cardiaca continua. Dosis posteriores de 2 a 3 mg IV durante 15 minutos, repetidas cada varias horas hasta que se observen los efectos.

Administración oral: 60 a 80 mg oralmente cada 4 horas. La dosis inicial oscila entre 10 mg y 40 mg dos o tres veces al día.

Población pediátrica: Arritmias: La dosis deberá determinarse en función del estado cardíaco del paciente y las circunstancias que requieran tratamiento de forma individual.

Niños y adolescentes: 0,25-0,5 mg/kg 3-4 veces al día, en función de la respuesta clínica.

Pacientes de edad avanzada: Se debe determinar la dosis óptima de forma individual en función de la respuesta clínica.

Insuficiencia hepática: La biodisponibilidad del propranolol puede aumentar en los pacientes con insuficiencia hepática y es posible que sea necesario realizar ajustes en la dosis. Se recomienda una dosis inicial baja para los pacientes con hepatopatías graves (p. ej., cirrosis) (sin superar los 20 mg tres veces al día) con una atenta vigilancia de la respuesta al tratamiento (como el efecto sobre la frecuencia cardíaca).

Insuficiencia renal: Las concentraciones de propranolol pueden aumentar en los pacientes con insuficiencia renal significativa y hemodiálisis. Se debe proceder con precaución al iniciar el tratamiento y al seleccionar la dosis inicial.

Interacciones:

Combinación no recomendada

Broncodilatadores agonistas beta: Los bloqueantes beta no cardioselectivos antagonizan los efectos broncodilatadores de los broncodilatadores agonistas beta. El propranolol está contraindicado en los pacientes asmáticos.

Bloqueantes del canal del calcio (verapamilo, diltiazem o bepridilo): Los bloqueantes del canal del calcio y los bloqueantes beta tienen efectos aditivos sobre la conducción auriculoventricular y la función del nódulo sinusal y pueden causar bradicardia e hipotensión. Debe evitarse la combinación con propranolol, especialmente en pacientes con descompensación cardíaca.

Fingolimod: Potenciación de los efectos bradycárdicos con desenlaces posiblemente mortales. No se debe iniciar el tratamiento con fingolimod en pacientes que reciban bloqueantes beta. En el caso de combinación, se recomienda la supervisión adecuada para iniciar el tratamiento, al menos la supervisión nocturna.

Barbitúricos: Los niveles plasmáticos y los efectos de los bloqueantes beta se reducen con los barbitúricos. Los barbitúricos son potentes inductores de las enzimas hepáticas que pueden aumentar el metabolismo del propranolol.

Propafenona: Los niveles plasmáticos de propranolol pueden aumentar un 100% con la propafenona. Probablemente se debe a que el propranolol es parcialmente metabolizado por la misma enzima que la propafenona (CYP2D6). Esta combinación tampoco es aconsejable porque la propafenona tiene efectos inotrópicos negativos.

Warfarina: Propranolol puede causar una reducción del aclaramiento y aumentar la concentración plasmática de warfarina.

Inhibidores de MAO: El uso concomitante de IMAO (excepto los inhibidores de MAO-B) con antihipertensivos puede reducir el efecto antihipertensor y provocar reacciones hipertensivas.

Glucósidos: Los glucósidos digitálicos en asociación con betabloqueantes pueden aumentar el tiempo de la conducción auriculo-ventricular.

Combinación que conviene utilizar con precaución y puede requerir un ajuste de la dosis

Amiodarona: Algunos informes de casos sugieren que los pacientes tratados con amiodarona pueden tener bradicardia sinusal grave si reciben tratamiento concomitante con propranolol. La amiodarona tiene una semivida extremadamente

larga (unos 50 días), lo que significa que las interacciones pueden producirse mucho después de suspender el tratamiento.

Antiarrítmicos de clase I (disopiramida, quinidina): Los antiarrítmicos de clase I y los bloqueantes beta tienen efectos inotrópicos negativos aditivos que pueden provocar hipotensión y efectos secundarios hemodinámicos graves en los pacientes con disfunción ventricular izquierda. Al parecer, la quinidina aumenta los niveles plasmáticos de propranolol al inhibir la CYP2D6, responsable de su eliminación. Por lo tanto, se deberá reducir la dosis de propranolol al iniciar el tratamiento con quinidina.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)/antirreumáticos: Los antiinflamatorios de tipo AINE contrarrestan el efecto antihipertensivo de los bloqueantes beta. Se ha estudiado principalmente con la indometacina. En un estudio sobre el diclofenaco no se pudo detectar dicha interacción. Se carece de datos sobre los inhibidores de COX-2.

Cimetidina: La cimetidina aumenta los niveles de propranolol en plasma, probablemente al inhibir su metabolismo de primer paso. Con la administración por vía oral puede existir riesgo de bradicardia, entre otros.

Alcohol: La ingesta concomitante de alcohol podría aumentar los niveles plasmáticos de propranolol.

Anestésicos: El uso concomitante de antagonistas adrenérgicos beta y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión. Como regla general, evite la retirada súbita del tratamiento con bloqueantes beta. Se debe informar al anestesista cuando el paciente esté recibiendo antagonistas adrenérgicos beta. Se deberían evitar los agentes anestésicos que provoquen depresión miocárdica.

Epinefrina (adrenalina): Se dispone de una serie de informes sobre hipertensión grave y bradicardia intensa en pacientes tratados con propranolol y epinefrina. Estas observaciones clínicas han sido confirmadas por estudios con voluntarios sanos. También se ha sugerido que la administración intravascular de epinefrina puede desencadenar estas reacciones.

Fluvoxamina: La fluvoxamina inhibe el metabolismo oxidativo y aumenta las concentraciones plasmáticas de propranolol. Esto puede producir una bradicardia intensa.

Antihipertensivos de acción central (clonidina, moxonidina, metildopa): El uso concomitante de antihipertensivos de acción central puede empeorar la

insuficiencia cardíaca disminuyendo el tono simpático central (reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). La retirada súbita, especialmente si se produce antes de la suspensión del tratamiento con bloqueantes beta, puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote". En el caso que se administren ambos fármacos de forma concomitante, el betabloqueante deberá retirarse varios días antes de suspenderse la administración de clonidina. Si se sustituyera clonidina por la terapia con un betabloqueante, la introducción de los betabloqueantes deberá retrasarse varios días después de suspender la administración de clonidina.

Rifampicina: El metabolismo del propranolol puede verse aumentado por el potente efecto inductor de las enzimas hepáticas que provoca la rifampicina.

Bloqueantes alfa: El uso concomitante con bloqueantes alfa aumenta el riesgo de hipotensión, especialmente la hipotensión ortostática, la taquicardia y las palpitaciones.

Bloqueantes del canal del calcio dihidropiridínicos, por ejemplo, nifedipino: El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y se puede producir insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca latente.

Clorpromazina: El uso concurrente de clorpromazina con propranolol puede producir un aumento notable de los niveles plasmáticos de ambos fármacos, y aumentar así sus efectos sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así como un aumento del efecto antipsicótico de clorpromazina y de la actividad antihipertensiva de propranolol.

Lidocaína: La administración de propranolol durante la infusión de lidocaína puede aumentar la concentración plasmática de lidocaína en aproximadamente un 30%. Los pacientes que ya reciben propranolol tienden a tener unos niveles más elevados de lidocaína que los controles. Se debe evitar la combinación.

Antimigrañosos: Durante el tratamiento concomitante con propranolol éste inhibe el metabolismo de primer paso del rizatriptán, cuya AUC aumenta un 70%-80%. Se recomienda una dosis de 5 mg de rizatriptán para el tratamiento combinado. Se han notificado reacciones de vasoespásticas en algunos pacientes tratados con la combinación de ergotamina con propranolol.

Teofilina: El propranolol reduce el aclaramiento metabólico de la teofilina en aproximadamente el 30% a una dosis de 120 mg/día y un 50% a una dosis de 720 mg/día.

Insulina y antidiabéticos orales: El uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia). El propranolol puede prolongar la respuesta hipoglucémica a la insulina.

Tabaco: El consumo de tabaco puede reducir los efectos beneficiosos de los bloqueantes beta sobre la frecuencia cardíaca y la tensión arterial.

Análisis de laboratorio: Interferencia con las analíticas: se han descrito interferencias del propranolol con la estimación de la bilirrubina sérica mediante el método diazo y con la determinación de las catecolaminas mediante métodos de fluorescencia.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios están relacionados principalmente con el efecto farmacológico. Los más frecuentes son la fatiga, incluida la debilidad muscular informada en el 3%-5% de los casos.

Las reacciones adversas relacionadas con el propranolol se indican a continuación, por órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes (=1/10); frecuentes (=1/100 a <1/10); poco frecuentes (=1/1.000 a <1/100); raras (= 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se han notificado las siguientes reacciones adversas, enumeradas por sistema:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: angioedema.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: enmascaramiento de los signos de la tirotoxicosis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raros: se han notificado casos de hipoglucemia en neonatos, lactantes, niños, pacientes de edad avanzada, pacientes en hemodiálisis, pacientes en tratamiento concomitante con antidiabéticos, pacientes con ayuno prolongado y pacientes con hepatopatía crónica. Cambios en el metabolismo de lípidos (cambios en las

concentraciones sanguíneas de triglicéridos y colesterol). En casos raros la hipoglucemia grave puede provocar convulsiones o coma.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: trastornos del sueño, pesadillas.

Raros: alucinaciones, psicosis, cambios en el estado de ánimo.

Frecuencia no conocida: depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Raros: confusión, pérdida de memoria, mareos, parestesias.

Muy raros: se han notificado casos aislados de síndrome similar a la miastenia gravis o de exacerbación de la miastenia gravis.

Frecuencia no conocida: cefalea, convulsiones relacionadas con hipoglucemia.

Trastornos oculares

Raros: trastornos visuales, xeroftalmia.

Frecuencia no conocida: conjuntivitis.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: bradicardia.

Raros: Deterioro de la insuficiencia cardíaca, precipitación del bloqueo cardíaco, hipotensión postural que puede asociarse con síncope.

Frecuencia no conocida: empeoramiento de los ataques de angina de pecho.

Trastornos vasculares

Frecuentes: extremidades frías, síndrome de Raynaud.

Raras: exacerbación de la claudicación intermitente.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: ahogo.

Raros: puede producirse broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de crisis asmáticas, en ocasiones con un desenlace mortal.

Frecuencia no conocida: disnea.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos.

Frecuencia no conocida: estreñimiento, xerostomía.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: alopecia, púrpura, reacciones cutáneas psoriasiformes, exacerbación de la psoriasis, exantema.

Muy raros: se han informado casos aislados de hiperhidrosis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuencia no conocida: artralgia.

Trastornos renales y urinarios
Frecuencia no conocida: reducción del flujo sanguíneo renal y el VFG.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Frecuencia no conocida: impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: fatiga y/o laxitud (a menudo transitoria).

Exploraciones complementarias:

Muy raros: se ha observado un aumento de AAN (anticuerpos antinucleares) con muchos bloqueantes beta. Su relevancia clínica no se conoce con certeza.

Se debe plantear la suspensión del fármaco si, según el juicio clínico, el bienestar del paciente se ve afectado negativamente por cualquiera de las reacciones anteriores. La suspensión del tratamiento con un bloqueante beta debe ser gradual. En el caso poco frecuente de intolerancia manifestada en forma de bradicardia e hipotensión, se deberá retirar el fármaco y, si es necesario, iniciar el tratamiento por sobredosis.

Condición De Venta: con formula medica

Vía de administración: oral, intravenosa, intramuscular

3.16.2. METRONIDAZOL 125 mg / 5 ml SUSPENSION

Expediente : 53171
Radicado : 2016021311
Fecha : 22/02/2016
Fecha CRC : 15/11/2016
Interesado : Memphis Products S.A.

Composición: Cada 10mL contiene 2.5g de Metronidazol benzoato equivalente a metronidazol base.

Forma Farmacéutica: Suspension.

Indicaciones: Giardiasis, tricomoniasis, amebiasis.

Contraindicaciones y advertencias: Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, hipersensibilidad al metronidazol, primer trimestre del embarazo y niños menores de dos años de edad. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. Este medicamento debe usarse únicamente por prescripción médica. En la promoción al cuerpo médico deberá advertirse que el metronidazol produce cáncer en animales de experimentación, por lo tanto se considera potencialmente peligroso en humanos. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto Metronidazol 125 mg / 5 ml Suspensión.

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.

3.16.3. DEXAMETASONA ACETATO + CIPROFLOXACINA CLORHIDRATO

Expediente : 19955026
Radicado : 2015140602
Interesado : El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamento

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Dexametasona acetato + Ciprofloxacino clorhidrato en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración: Cada ml de suspensión contiene: dexametasona acetato (equivalente a 1,000mg de dexametasona) y ciprofloxacino clorhidrato (equivalente a 3,000mg de ciprofloxacina base)

Forma farmacéutica: suspensión oftálmica.

Indicaciones:

Indicada en infecciones oculares causadas por microorganismos susceptibles, cuando es necesaria la acción antiinflamatoria de la dexametasona en enfermedades oculares tales como blefaritis, blefaroconjuntivitis y conjuntivitis causadas por gérmenes sensibles, incluyendo Staphylococcus Aureus, Staphylococcus epidermidis y Streptococcus Pneumoniae.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o a otros derivados quinolónicos.
- Infecciones por herpes simples (queratitis déntrica), vaccina, varicela y otras enfermedades virales de la córnea o de la conjuntiva.
- Afecciones micóticas o infecciones parasitarias no tratadas de las estructuras oculares
- Infecciones oculares por micobacterias.
- Glaucoma.
- Enfermedades con adelgazamiento de la córnea y de la esclerótica.
- Pacientes con miastenia grave por riesgo de exacerbación por fluoroquinolonas.

Advertencias y Precauciones:

Las Fluoroquinolonas tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en las personas con Miastenia Grave. Se han asociado efectos adversos graves post-comercialización, incluyendo muerte y necesidad de soporte ventilatorio, con el uso de Fluoroquinolonas en personas con Mistenia Grave. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de Miastenia grave.

En pacientes que reciben quinolonas sistémicas, se ha reportado hipersensibilidad (anafilaxis) seria y ocasionalmente fatal, algunas tras la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas con colapso cardiovascular, pérdida de la conciencia, angioedema (incluyendo edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de vías respiratorias, disnea, urticaria y picazón. Si una reacción alérgica a ciprofloxacina ocurre, discontinuar el uso del producto. Reacciones serias agudas de hipersensibilidad requieren tratamiento inmediato de emergencia. Oxígeno y terapia respiratoria debe ser administrado como indicación clínica.

El uso prolongado de antibióticos puede resultar en sobre-crecimiento de organismos no susceptibles incluyendo hongos. Si se presenta una superinfección, discontinuar el uso e instituir terapia alternativa.

Inflamación y ruptura de tendones puede ocurrir con la terapia sistémica con fluoroquinolonas incluyendo ciprofloxacina, particularmente en pacientes mayores y en aquellos tratados concomitantemente con corticoesteroides. Por lo tanto el tratamiento con Dexametasona acetato + Ciprofloxacino clorhidrato Suspensión Oftálmica debe ser discontinuado con el primer signo de inflamación de tendones.

Los corticoides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones por bacterias no susceptibles, hongos, parásitos o virus y enmascarar los signos clínicos de infección.
Solo para uso ocular.

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos pueden resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, reducción en la agudeza visual y defectos en el campo visual, y formación de catarata posterior subcapsular. En pacientes que reciben terapia oftálmica con corticoesteroides prolongada, la presión intraocular debe ser monitoreada rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de inducción de hipertensión ocular por corticoesteroides puede ser mayor en niños y puede presentarse antes que en adultos. El riesgo del aumento de la presión intraocular inducida por corticoesteroides y/o la formación de cataratas es mayor en pacientes con predisposiciones (e.g diabetes)

Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica se pueden presentar tras terapia aguda o crónica en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir. En estos casos, el tratamiento no debe ser discontinuado abruptamente, sino retirándolo progresivamente.

En pacientes con ulceraciones corneales persistentes se debe sospechar de infecciones fúngicas. La terapia con corticoesteroides debe ser discontinuada si se presenta una infección fúngica.

Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden disminuir la cicatrización de heridas corneales. Los AINES también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos puede incrementar el riesgo potencial de que se presenten problemas en la cicatrización.

En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento de que con el uso de corticoesteroides tópicos se han presentado perforaciones.

En pacientes con úlcera blanca de córnea se pueden presentar precipitados (residuos de medicamentos) oculares tópicos tras la administración frecuente de Dexametasona acetato + Ciprofloxacino clorhidrato Suspensión Oftálmica. Estos precipitados generalmente desaparecen tras la aplicación continua del producto. El precipitado no excluye la continuación de la aplicación del Dexametasona acetato + Ciprofloxacino clorhidrato Suspensión Oftálmica, ni interfiere con la respuesta terapéutica antibacteriana. Sin embargo, el precipitado puede disminuir la cicatrización epitelial.

El uso de lentes de contactos no está recomendado durante el tratamiento de una infección ocular. Dexametasona acetato + Ciprofloxacino clorhidrato Suspensión Oftálmica contiene Cloruro de Benzalconio el cual puede causar irritación ocular y es sabido que decolora los lentes de contacto. Evitar el contacto con lentes de contacto suaves. Sin embargo, si el profesional a cargo de la salud visual lo considera apropiado, los pacientes deben ser instruidos en remover los lentes de contacto previo a la aplicación de Dexametasona acetato + Ciprofloxacino clorhidrato Suspensión Oftálmica y esperar al menos 15 minutos antes de la re inserción.

Empleo en pediatría:

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

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

No se han desarrollado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica de la combinación de Ciprofloxacina y Dexametasona sobre la fertilidad. Se tiene datos clínicos limitados para evaluar el efecto de Ciprofloxacina y Dexametasona en la fertilidad masculina o femenina. Dexametasona y Ciprofloxacina no ponen en peligro la fertilidad en ratas.

Embarazo:

No hay o se tiene una cantidad limitada de datos del uso de Ciprofloxacina y Dexametasona en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios animales ni estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas con la combinación de Ciprofloxacina y Dexametasona. El uso prolongado o repetido de corticoides sistémicos durante el embarazo ha sido asociado con el aumento en el riesgo de retardo de crecimiento intrauterino. Los niños nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para evidenciar signos de hipoadrenalismo.

La Ciprofloxacina no fue teratogénica en ratones, ratas o conejos. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica de dexametasona. La administración ocular de dexametasona al 0.1% también resultó en anomalías fetales en conejos

Dexametasona acetato + Ciprofloxacino clorhidrato Suspensión Oftálmica no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia:

Es desconocido si Ciprofloxacina o Dexametasona son excretadas por la leche humana tras la administración ocular tópica. Ciprofloxacina administrada sistémicamente ha sido encontrada en leche humana. Sin embargo, no es probable

que la cantidad de ciprofloxacina y dexametasona sean detectables en la leche humana o sean capaces de producir efectos clínicos en el niño tras el uso de la madre del producto.

Sin embargo, el riesgo sobre el niño lactante no puede ser excluido. La decisión de suspender el amamantamiento o discontinuar/abstenerse de la terapia debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Instilar 1 o 2 gotas en el ojo afectado cada 4 horas por un período aproximado de 7 días. En los primeros dos días de tratamiento, se puede aumentar la dosificación a 1 o 2 gotas cada 2 horas, según criterio médico. Agitar bien antes de usar.

Vía de Administración: Vía conjuntival.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- El uso concomitante de esteroides tópicos y AINES puede aumentar el potencial de problemas relacionados con cicatrización de la córnea.
- En pacientes tratados con ritonavir se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dexametasona.
- No se han realizado estudios específicos con Ciprofloxacino oftálmica. Se conoce que la administración sistémica de algunas quinolonas interfiere con la teofilina y cafeína, aumenta el efecto anticoagulante de la warfarina y eleva en forma transitoria la creatinina sérica en pacientes con ciclosporina.

Efectos Adversos:

Efectos indeseados:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con Dexametasona acetato + Ciprofloxacino clorhidrato Suspensión Oftálmica están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención. Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesiones de Marzo de 2017 al interesado Pfizer S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón al concepto emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.1.1.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.1.1., al 3.17, 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 13:00 del día 24 de Marzo de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
 Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

FRANCISCO JAVIER ESTEBAN SIERRA
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora