

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 22 PRIMERA PARTE

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

05, 06, 07 y 08 DE SEPTIEMBRE DE 2016

- 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**
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS**
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN**
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS**
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES**
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA**
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD**

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
 Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García
 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

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. RIFANIL[®]

Expediente : 20110687
 Radicado : 2016077202/ 2016092427
 Fecha : 10/06/2016-11/07/2016
 Interesado : Vesalius Pharma S.A.S
 Fabricante : Claripack S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene rifapentina 150 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Rifanil[®] está indicado en adultos en combinación con uno o más fármacos antituberculosos para el tratamiento de la fase inicial y la fase de continuación de la tuberculosis pulmonar activa causada por cepas susceptibles a la rifapentina. También está indicado en combinación con isoniazida, para la profilaxis en pacientes con tuberculosis latente.

Contraindicaciones: Rifanil[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las rifamicinas o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Precauciones y Advertencias:

Rifanil® debe ser administrado con especial precaución a pacientes diagnosticados con el virus de la inmunodeficiencia humana, debido a las potenciales interacciones con los inhibidores de proteasa. Evitar su uso en pacientes con porfiria. Se puede presentar un aumento en el riesgo a desarrollar resistencia a las rifamicinas con regímenes de dosificación muy intermitentes. Rifapentina es teratogénico en animales. Vigilar los signos y síntomas de daño hepático y de reacciones de hipersensibilidad, y de ser necesario suspender el medicamento. Los fluidos corporales pueden cambiar a una coloración rojo-naranja, pudiendo decolorar lentes de contacto y prótesis dentales. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por tanto se recomienda cambiar ó complementar con otro método de anticoncepción disponible.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes con rifapentina son: hiperuricemia, hepatotoxicidad, hipersensibilidad, decoloración de fluidos corporales, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, porfiria, anemia, linfopenia, neutropenia, artralgia, conjuntivitis, cefalea, vómitos, náuseas, erupción cutánea, prurito, anorexia, linfadenopatía.

Interacciones:

La rifapentina es un inductor del citocromo P450 y por tanto puede aumentar el metabolismo de ciertos fármacos administrados concomitantemente (tales como inhibidores de proteasa o ciertos inhibidores de transcriptasa inversa) los cuales se metabolizan por esta enzima. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Cuando se administra concomitantemente con dosis fijas de antirretrovirales en pacientes infectados con VIH, no se observan cambios clínicamente significativos en los recuentos de células CD4 o carga viral. Con el uso de Rifanil®, se puede requerir un aumento en la dosis de metadona.

Dosificación y Grupo Etario:

Tuberculosis pulmonar activa:

Adultos:

Fase inicial: 600 mg dos veces por semana durante 2 meses, con no menos de 72 horas entre dosis, en combinación con uno o más fármacos antituberculosos.

Fase de continuación: 600 mg una vez por semana durante 4 meses, en combinación con isoniazida u otro fármaco antituberculoso adecuado.

Profilaxis de la tuberculosis latente:

Debe ser administrado en combinación con isoniazida una vez por semana durante 12 semanas en base al peso corporal del paciente:

Rango de peso	Dosis RIFANIL®	Número de tabletas de RIFANIL®
10-14 kg	300 mg	2
14.1-25 kg	450 mg	3
25.1-32 kg	600 mg	4
32.1-50 kg	750 mg	5
>50 kg	900 mg	6

* RIFANIL® debe ser administrado junto con alimentos, si es posible.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica

Adicionalmente mediante 2016092427 el interesado aclara que debido a un error involuntario en la carta de solicitud se solicitó declarar como nueva entidad química, lo cual no es procedente ya que se trata de una molécula con una trayectoria de aprobación y comercialización.

Adicionalmente el interesado aclara que no solicita protección de datos no divulgados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicas de la Comisión Revisora considera que el interesado debe adjuntar datos analizados y actualizados de información poscomercialización para el producto de la referencia, dado que el mismo se comercializa desde 1998.

3.1.1.2. TRIENTIXOR®

Expediente : 20111089



Radicado : 2016082200
 Fecha : 20/06/2016
 Interesado : Vexxor Medical INC.
 Fabricante : Fabrifarma S.A.

Composición: Cada cápsula contiene trientina clorhidrato 250 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Trientina está indicado en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Wilson que son intolerantes a la d-penicilamina. La experiencia clínica con Trientina es menor y regímenes de dosificación alternativos no han sido bien caracterizados; todos los criterios de valoración para determinar la dosis de un paciente individual no han sido estrictamente definidos. Trientina Clorhidrato y d-penicilamina no pueden considerarse intercambiables. Trientina clorhidrato se debe utilizar cuando el tratamiento continuado con d-penicilamina ya no es posible debido a efectos secundarios intolerables o que ponen en peligro la vida.

A diferencia de la d-penicilamina, Trientina Clorhidrato no se recomienda en el tratamiento de cistinuria o artritis reumatoidea. La ausencia de un residuo sulfhidrido lo incapacita para el enlace con cistina y, por lo tanto, no tiene ninguna utilidad en la cistinuria. En 15 pacientes con artritis reumatoide se informó, que Trientina clorhidrato no es eficaz en la mejoría de cualquier parámetro clínico o bioquímico después de 12 semanas de tratamiento.

Trientina no está indicado para el tratamiento de la cirrosis biliar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Trientina clorhidrato o cualquiera de los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Los pacientes que reciben Trientina clorhidrato deben permanecer bajo supervisión médica regular durante todo el período de administración del fármaco. Los pacientes (especialmente las mujeres) deben ser estrechamente monitorizadas para la evidencia de la anemia por deficiencia de hierro.

Precauciones:

Generales:

No hay reportes de hipersensibilidad en pacientes que han sido administrados con Trientina clorhidrato para la enfermedad de Wilson. Sin embargo, ha habido informes de asma, bronquitis y dermatitis en los trabajadores que usan clorhidrato de Trientina como endurecedor de resinas epoxi, los que ocurren después de una prolongada exposición ambiental. Los pacientes deben ser observados de cerca para detectar signos de posible hipersensibilidad.

Información para los pacientes:

Se les debe indicar a los pacientes tomar Trientina Clorhidrato con el estómago vacío, por lo menos una hora antes de las comidas o dos horas después de las comidas y al menos una hora antes o después de cualquier otra droga, comida o leche. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua y no deben abrirse o masticarse. Debido al potencial efecto de producir dermatitis de contacto, cualquier sitio de exposición a los contenidos de la cápsula, se deben lavar con agua rápidamente. Para el primer mes de tratamiento, el paciente debe controlar su temperatura, haciendo la lectura en la noche, y se le debe pedir que se informe cualquier síntoma como fiebre o erupción cutánea

Pruebas de laboratorio:

El índice más confiable para el seguimiento del tratamiento es la determinación de cobre libre en el suero, el que equivale a la diferencia entre valor del cobre total determinado cuantitativamente y al valor de cobre/ceruloplasmina. Pacientes tratados adecuadamente por lo general tienen menos de 10 mcg de cobre libre/dl de suero.

La terapia puede controlarse periódicamente con un análisis de cobre urinario de 24 horas (p.ej.: cada 6-12 meses). La orina debe ser recolectada en recipientes de vidrio libres de cobre. Como una dieta baja en cobre debería mantener la absorción de cobre a menos de un miligramo un día, el paciente estará probablemente en el estado deseado de equilibrio de cobre negativo si 0,5 a 1,0 miligramos de cobre está presente en una recolección de 24 horas de la orina.

Reacciones adversas:

Trientina clorhidrato no está indicado para el tratamiento de la cirrosis biliar, pero en un estudio de 4 pacientes tratados con clorhidrato Trientina para la cirrosis biliar primaria, se reportaron las siguientes reacciones adversas: acidez; dolor y sensibilidad epigástrica; engrosamiento, agrietamiento y descamación de la piel; anemia microcítica hipocrómica; gastritis aguda; úlceras aftoides; dolor abdominal; melena; anorexia; malestar general; calambre; dolor muscular; debilidad; rabiomíolisis. Una relación

causal de estas reacciones a la terapia con medicamentos no puede ser rechazada o establecida.

Interacciones:

En general, los suplementos minerales no deben ser administrados, ya que pueden bloquear la absorción de Trientina clorhidrato. Sin embargo, se puede desarrollar una deficiencia de hierro, especialmente en niños y mujeres embarazadas o que menstrúan, o como resultado de la dieta baja en cobre recomendados para la enfermedad de Wilson. Si es necesario, el hierro puede ser dado en cursos de corta duración, pero como el hierro y el Trientina clorhidrato inhiben recíprocamente la absorción del otro, al menos dos horas debe transcurrir entre la administración de Trientina clorhidrato y hierro.

Es importante que Trientina clorhidrato se tome con el estómago vacío, por lo menos una hora antes de las comidas o dos horas después de las comidas y al menos una hora de diferencia con la ingesta de cualquier otra droga, comida o leche. Esto permite una máxima absorción y reduce la probabilidad de la inactivación del fármaco por una unión con algún metal en el tracto gastrointestinal.

Dosificación y Grupo Etario:

No se ha hecho una evaluación sistémica de dosis y / o el intervalo entre dosis. Sin embargo, en la experiencia clínica, la dosis inicial recomendada de TRIENTINA es 500-750 mg / día para pacientes pediátricos y 750-1250 mg / día para adultos, dados en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Esto puede ser aumentada hasta un máximo de 2000 mg / día para los adultos o 1500 mg / día para pacientes pediátricos de 12 años o menores.

La dosis diaria de Trientina clorhidrato debe aumentarse sólo cuando la respuesta clínica no es adecuada o la concentración de cobre libre de suero está persistentemente por encima de 20 mcg / dl. Óptima dosis de mantenimiento a largo plazo deben determinarse a intervalos de 6-12 meses.

Es importante que se ingiera Trientina con el estómago vacío, por lo menos una hora antes de las comidas o dos horas después de las comidas y al menos con una hora de intervalo con cualquier otra droga, comida o leche. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua y no deben abrirse o masticarse.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Junio de 2016
- Inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles

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

Composición: Cada cápsula contiene trientina clorhidrato 250 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Trientina está indicado en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Wilson que son intolerantes a la d-penicilamina. La experiencia clínica con Trientina es menor y regímenes de dosificación alternativos no han sido bien caracterizados; todos los criterios de valoración para determinar la dosis de un paciente individual no han sido estrictamente definidos. Trientina Clorhidrato y d-penicilamina no pueden considerarse intercambiables. Trientina clorhidrato se debe utilizar cuando el tratamiento continuado con d-penicilamina ya no es posible debido a efectos secundarios intolerables o que ponen en peligro la vida.

A diferencia de la d-penicilamina, Trientina Clorhidrato no se recomienda en el tratamiento de cistinuria o artritis reumatoidea. La ausencia de un residuo sulfhidrilo lo incapacita para el enlace con cistina y, por lo tanto, no tiene ninguna utilidad en la cistinuria. En 15 pacientes con artritis reumatoide se informó, que Trientina clorhidrato no es eficaz en la mejoría de cualquier parámetro clínico o bioquímico después de 12 semanas de tratamiento.

Trientina no está indicado para el tratamiento de la cirrosis biliar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Trientina clorhidrato o cualquiera de los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Los pacientes que reciben Trientina clorhidrato deben permanecer bajo supervisión médica regular durante todo el período de administración del fármaco. Los pacientes (especialmente las mujeres) deben ser estrechamente monitorizadas para la evidencia de la anemia por deficiencia de hierro.

Precauciones:

Generales:

No hay reportes de hipersensibilidad en pacientes que han sido administrados con Trientina clorhidrato para la enfermedad de Wilson. Sin embargo, ha habido informes de asma, bronquitis y dermatitis en los trabajadores que usan clorhidrato de Trientina como endurecedor de resinas epoxi, los que ocurren después de una prolongada exposición ambiental. Los pacientes deben ser observados de cerca para detectar signos de posible hipersensibilidad.

Información para los pacientes:

Se les debe indicar a los pacientes tomar Trientina Clorhidrato con el estómago vacío, por lo menos una hora antes de las comidas o dos horas después de las comidas y al menos una hora antes o después de cualquier otra droga, comida o leche. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua y no deben abrirse o masticarse. Debido al potencial efecto de producir dermatitis de contacto, cualquier sitio de exposición a los contenidos de la cápsula, se deben lavar con agua rápidamente. Para el primer mes de tratamiento, el paciente debe controlar su temperatura, haciendo la lectura en la noche, y se le debe pedir que se informe cualquier síntoma como fiebre o erupción cutánea

Pruebas de laboratorio:

El índice más confiable para el seguimiento del tratamiento es la determinación de cobre libre en el suero, el que equivale a la diferencia entre valor del cobre total determinado cuantitativamente y al valor de cobre/ceruloplasmina. Pacientes tratados adecuadamente por lo general tienen menos de 10 mcg de cobre libre/dl de suero.

La terapia puede controlarse periódicamente con un análisis de cobre urinario de 24 horas (p.ej.: cada 6-12 meses). La orina debe ser recolectada en recipientes de vidrio libres de cobre. Como una dieta baja en cobre debería mantener la absorción de cobre a menos de un miligramo un día, el paciente estará

probablemente en el estado deseado de equilibrio de cobre negativo si 0,5 a 1,0 miligramos de cobre está presente en una recolección de 24 horas de la orina.

Reacciones adversas:

Trientina clorhidrato no está indicado para el tratamiento de la cirrosis biliar, pero en un estudio de 4 pacientes tratados con clorhidrato Trientina para la cirrosis biliar primaria, se reportaron las siguientes reacciones adversas: acidez; dolor y sensibilidad epigástrica; engrosamiento, agrietamiento y descamación de la piel; anemia microcítica hipocrómica; gastritis aguda; úlceras aftoides; dolor abdominal; melena; anorexia; malestar general; calambre; dolor muscular; debilidad; rabiomíolisis. Una relación causal de estas reacciones a la terapia con medicamentos no puede ser rechazada o establecida.

Interacciones:

En general, los suplementos minerales no deben ser administrados, ya que pueden bloquear la absorción de Trientina clorhidrato. Sin embargo, se puede desarrollar una deficiencia de hierro, especialmente en niños y mujeres embarazadas o que menstrúan, o como resultado de la dieta baja en cobre recomendados para la enfermedad de Wilson. Si es necesario, el hierro puede ser dado en cursos de corta duración, pero como el hierro y el Trientina clorhidrato inhiben recíprocamente la absorción del otro, al menos dos horas debe transcurrir entre la administración de Trientina clorhidrato y hierro.

Es importante que Trientina clorhidrato se tome con el estómago vacío, por lo menos una hora antes de las comidas o dos horas después de las comidas y al menos una hora de diferencia con la ingesta de cualquier otra droga, comida o leche. Esto permite una máxima absorción y reduce la probabilidad de la inactivación del fármaco por una unión con algún metal en el tracto gastrointestinal.

Dosificación y Grupo Etario:

No se ha hecho una evaluación sistémica de dosis y / o el intervalo entre dosis. Sin embargo, en la experiencia clínica, la dosis inicial recomendada de TRIENTINA es 500-750 mg / día para pacientes pediátricos y 750-1250 mg / día para adultos, dados en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Esto puede ser aumentada hasta un máximo de 2000 mg / día para los adultos o 1500 mg / día para pacientes pediátricos de 12 años o menores.

La dosis diaria de Trientina clorhidrato debe aumentarse sólo cuando la respuesta clínica no es adecuada o la concentración de cobre libre de suero está persistentemente por encima de 20 mcg / dl. Óptima dosis de mantenimiento a largo plazo deben determinarse a intervalos de 6-12 meses.

Es importante que se ingiera Trientina con el estómago vacío, por lo menos una hora antes de las comidas o dos horas después de las comidas y al menos con una hora de intervalo con cualquier otra droga, comida o leche. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua y no deben abrirse o masticarse.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 20.0.0.0.N10

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión Junio de 2016 para el producto de la referencia

Por último la Sala considera que el producto trientina clorhidrato 250 mg cápsulas debe ser incluido en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles por cuanto cumple con lo establecido en el Decreto 481 de 2004

3.1.1.3. NEXOBRID®

Expediente : 20111086
 Radicado : 2016082163
 Fecha : 20/06/2016
 Interesado : Avalon Pharmaceutical
 Fabricante : MediWound Ltd

Composición:

Nexobrid (1:10)

El vial contiene 5 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína, correspondientes a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína tras la mezcla (o 5 g/55 g de gel).

Las enzimas proteolíticas son una mezcla de enzimas del tallo de *Ananas comosus* (planta de la piña).

Forma farmacéutica: Polvo y gel para gel

Indicaciones: NexoBrid está indicado para la extracción de escaras en adultos con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y completo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a la piña o a la papaína o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

El concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína se absorbe sistémicamente de las zonas quemadas.

No se recomienda el uso de NexoBrid en:

- quemaduras penetrantes en las que se encuentran expuestos, o podrían quedar expuestos durante el desbridamiento, materiales extraños (p. ej., implantes, marcapasos y derivaciones) y/o estructuras vitales (p. ej., vasos de gran calibre, ojos).
- quemaduras químicas.
- heridas contaminadas con sustancia radiactivas y otras sustancias peligrosas para evitar reacciones imprevisibles con el producto y un riesgo aumentado de diseminación de la sustancia nociva.

Uso en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar:

NexoBrid debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar, incluidos los traumatismos pulmonares por quemadura presuntos o confirmados.

Deben observarse los principios generales de adecuado cuidado de las quemaduras durante el uso de NexoBrid. Esto incluye un apropiado recubrimiento de las heridas para el tejido expuesto.

Heridas para las que no existe experiencia o ésta es limitada:

No existe experiencia con el uso de NexoBrid en:

- las quemaduras perineales y genitales.
- las quemaduras eléctricas.

La información sobre el uso de NexoBrid es limitada en las quemaduras faciales. NexoBrid debe usarse con precaución en estos pacientes.

Los datos farmacocinéticos para los pacientes con un ASCT mayor del 15% son limitados. Debido a consideraciones de seguridad, NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de superficie corporal total (ASCT).

Prevención de las complicaciones en la herida:

En los estudios con NexoBrid, las heridas con restos dérmicos visibles se dejaron curar mediante epitelización espontánea. En varios casos, no se produjo una curación adecuada y fue preciso realizar autoinjertos en una fecha posterior, lo que conllevó retrasos significativos en el cierre de las heridas, que se asocian con un riesgo aumentado de complicaciones relacionadas con las mismas. Por lo tanto, en las heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con NexoBrid. También debe evaluarse con cuidado la implantación de cubiertas cutáneas permanentes (p. ej., autoinjertos) en las heridas de espesor parcial profundo poco tiempo después del desbridamiento con NexoBrid.

Tal como ocurre con los lechos desbridados quirúrgicamente, a fin de prevenir la desecación y/o la formación de pseudoescaras y/o las infecciones, la zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con apósitos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes. Cuando se aplique una cubierta cutánea permanente (p. ej., un autoinjerto) o un sustituto cutáneo temporal (p. ej., un aloinjerto) a una zona recientemente desbridada mediante métodos enzimáticos, debe tenerse cuidado de limpiar y refrescar el lecho desbridado mediante, p. ej., cepillado o raspado para permitir la adherencia de los apósitos.

Protección ocular:

Debe evitarse el contacto directo con los ojos. Si existe riesgo de contacto ocular, los ojos del paciente deben protegerse con una pomada oftálmica grasa. En caso de exposición ocular, irrigue los ojos expuestos con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos.

Reacciones de hipersensibilidad, exposición cutánea:

Existen datos clínicos limitados para evaluar la capacidad de sensibilización de NexoBrid.

En la bibliografía médica se han notificado reacciones alérgicas a la bromelaína (incluidas reacciones anafilácticas y otras reacciones de tipo inmediato con manifestaciones como broncoespasmo, angioedema, urticaria y reacciones mucosas y gastrointestinales). Se han notificado casos de presunta sensibilización tras exposición oral y tras exposición ocupacional repetida por vía aérea. Además, se ha notificado una

reacción alérgica cutánea de tipo retardado (queilitis) tras exposición dérmica a largo plazo (enjuague bucal).

La capacidad de NexoBrid (un producto proteico) para causar sensibilización debe tenerse en cuenta cuando se reexponga a los pacientes a productos que contengan bromelaína en ocasiones posteriores. No se recomienda el uso de NexoBrid en lesiones por quemadura subsiguientes.

En caso de exposición cutánea, NexoBrid debe aclararse con agua para reducir la probabilidad de sensibilización cutánea.

Sensibilidad cruzada:

En la bibliografía médica se ha notificado sensibilidad cruzada entre la bromelaína y la papaína, así como las proteínas del látex (conocida como síndrome látex-fruta), el veneno de abeja y el polen de olivo.

Coagulopatía:

Se desconoce si la aplicación de NexoBrid tiene algún efecto clínicamente importante sobre la hemostasia.

En la bibliografía médica, se han notificado un aumento de la frecuencia cardiaca (incluida taquicardia), una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina como posibles efectos tras la administración oral de bromelaína. Los datos in vitro y en animales sugieren que la bromelaína puede favorecer también la fibrinólisis. Durante el desarrollo clínico de NexoBrid, no se observaron datos indicativos de un aumento de la tendencia a las hemorragias ni de sangrados en el lugar de desbridamiento.

NexoBrid debe usarse con precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación, bajos recuentos plaquetarios y riesgo aumentado de hemorragias por otras causas como, p. ej., úlceras pépticas y sepsis.

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles signos de anomalías de la coagulación.

Monitorización:

Además de la monitorización habitual en los pacientes quemados (p. ej., constantes vitales, estado en cuanto a volumen/agua/electrolitos, recuento sanguíneo completo, albúmina sérica y concentraciones de enzimas hepáticas), los pacientes tratados con NexoBrid deben monitorizarse en busca de:

- Un aumento de la temperatura corporal.

- Signos de procesos inflamatorios e infecciosos locales y sistémicos.
- Situaciones que podrían precipitarse o empeorar como consecuencia de la premedicación analgésica (p. ej., dilatación gástrica, náuseas y riesgo de vómitos súbitos, estreñimiento) o de la profilaxis antibiótica (p. ej., diarrea).
- Signos de reacciones alérgicas locales o sistémicas.
- Efectos potenciales sobre la hemostasia.

Retirada de los medicamentos antibacterianos de uso tópico antes de la aplicación de NexoBrid

Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico deben retirarse antes de la aplicación de NexoBrid. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden interferir con la actividad de NexoBrid reduciendo su eficacia.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en relación con el uso de NexoBrid son dolor local y pirexia/hipertermia transitoria. Cuando NexoBrid se utilizó en una pauta que incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados, así como la impregnación con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid, se notificó dolor en el 3,6% de los pacientes y pirexia/hipertermia en el 19,1%. La frecuencia del dolor y la pirexia/hipertermia fue mayor sin estas medidas de precaución

Tabla de reacciones adversas:

Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada a partir de ahora:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias de las reacciones adversas indicadas a continuación reflejan el uso de NexoBrid para extraer la escara de quemaduras de espesor parcial profundo o completo en una pauta con profilaxis antibacteriana local, la analgesia recomendada y el recubrimiento de la zona lesional tras la aplicación de NexoBrid durante 4 horas con un apósito oclusivo para el confinamiento de NexoBrid en la herida.

El asterisco (*) indica que se proporciona información adicional sobre la reacción adversa correspondiente después de la lista de reacciones adversas.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección de la herida

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo/Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: Complicación de la herida*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia/hipertermia*

Frecuentes: Dolor local

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Pirexia/hipertermia:

En los estudios en los que se utilizó una impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid, se notificó pirexia o hipertermia en el 19,1% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 15,8% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 9,1%, el 9,1% y el 0% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios sin impregnación con solución antibacteriana, se notificó pirexia o hipertermia en el 35,6% de los pacientes tratados con NexoBrid, frente al 18,6% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 30,0%, el 5,6% y el 1,1% de los pacientes, respectivamente.

Dolor:

En los estudios en los que la pauta de tratamiento con NexoBrid incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados, se notificó dolor local en el 3,6% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 4,0% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 0,9%, el 0,9% y el 1,8% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios en los que se administró analgesia según un régimen a demanda a los pacientes tratados con NexoBrid, se notificó dolor en el 23,3% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 11,4% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado

con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 6,7%, el 7,8% y el 8,9% de los pacientes, respectivamente.

Complicaciones de la herida:

En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron ciertos tipos de complicaciones de la herida con mayor frecuencia en el grupo tratado con NexoBrid que en el tratado de acuerdo con las pautas de cuidados estándar (PCE) de los centros del estudio. Entre estos acontecimientos se encontraban: profundización o desecación (descomposición) de la herida en 5 pacientes (2,4%) con NexoBrid y en 0 con las PCE y fracaso (parcial) del injerto en 6 pacientes (2,9%) con NexoBrid y en 2 (1,6%) con las PCE.

Infecciones generales:

En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron infecciones generales (no relacionadas con la herida, como, p. ej., infecciones del tracto urinario, infecciones víricas) con mayor frecuencia en el grupo tratado con NexoBrid (0,147 acontecimientos por paciente) que en el tratado de acuerdo con las PCE (0,079 acontecimientos por paciente).

Población pediátrica:

Sólo se dispone de datos de seguridad limitados con respecto al uso en la población pediátrica. De acuerdo con estos datos, se prevé que el perfil global de seguridad en niños de 4 o más años de edad y en adolescentes es similar al perfil en adultos.

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:

No se han realizado estudios de interacciones con NexoBrid.

Se han notificado una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina como posibles efectos tras la administración oral de bromelaína. Los datos in vitro y en animales sugieren que la bromelaína puede favorecer también la fibrinólisis. Por lo tanto, es necesario obrar con precaución y realizar una monitorización cuando se prescriban medicamentos concomitantes que afecten a la coagulación.

NexoBrid, cuando se absorbe, es un inhibidor del citocromo P 450 2C8 (CYP2C8) y P 450 2C9 (CYP2C9). Esto debe tenerse en cuenta si se usa en pacientes tratados con sustratos de CYP2C8 (incluidos amiodarona, amodiaquina, cloroquina, fluvastatina, paclitaxel, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, sorafenib y torasemida) y con sustratos de CYP2C9 (incluidos ibuprofeno, tolbutamida, glipizida, losartán, celecoxib, warfarina y fenitoína).

Los medicamentos antibacterianos de uso tópico (p. ej., sulfadiazina argéntica o povidona yodada) pueden reducir la eficacia de NexoBrid.

La bromelaína puede potenciar las acciones del fluorouracilo y la vincristina.
 La bromelaína puede potenciar el efecto hipotensor de los IECA y, por consiguiente, causar una mayor reducción de la presión arterial de lo esperado.
 La bromelaína puede aumentar la somnolencia causada por algunos medicamentos (p. ej., benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos y antidepresivos).

Dosificación y Grupo Etario:

La aplicación de NexoBrid debe ser efectuada únicamente por profesionales sanitarios cualificados, en centros especializados en quemados.

Posología:

Se aplican 5 g de NexoBrid polvo en 50 g de gel por área quemada de 250 cm².
 NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de Superficie Corporal Total (ASCT).
 NexoBrid debe dejarse en contacto con la quemadura durante un periodo de 4 horas.
 La información sobre el uso de NexoBrid en zonas donde la escara persiste tras la primera aplicación es muy limitada.
 No se recomienda una segunda aplicación subsiguiente.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

No existe información sobre el uso de NexoBrid en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No existe información sobre el uso de NexoBrid en los pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

La experiencia con NexoBrid en los pacientes de edad avanzada (>65 años) es limitada. La evaluación del beneficio/riesgo debe incluir las consideraciones pertinentes a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes o de tratamientos con otros medicamentos en los ancianos. No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de NexoBrid en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de NexoBrid no está indicado en los pacientes menores de 18 años.

Vía de Administración: Tópico

Condición de Venta: Control especial

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01, June 30, 2014
- Inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles

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

3.1.1.4. BELKYRA™

Expediente : 20111440
 Radicado : 2016086408
 Fecha : 28/06/2016
 Interesado : Allergan De Colombia S.A.
 Fabricante : Hospira Inc.

Composición: Cada mL contiene ácido desoxicólico 10 mg

Forma farmacéutica: Solución estéril inyectable

Indicaciones:

Exceso asociado con la grasa submentoniana:

Las inyecciones de Belkyra™ (ácido desoxicólico) se indican para mejorar la apariencia de la convexidad o exceso moderado a grave asociado con la grasa submentoniana en adultos.

Limitación del uso:

La seguridad y uso efectivo de Belkyra™ para el tratamiento de la grasa subcutánea fuera de la región submentoniana no se ha establecido y no se recomienda.

Contraindicaciones:

Belkyra™ está contraindicado en la presencia de infección en los lugares de inyección. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

Precauciones y Advertencias:

Lesión del nervio marginal mandibular:

Durante los ensayos clínicos se han informado casos de lesión del nervio marginal mandibular, que se manifiesta con una sonrisa asimétrica o debilidad de los músculos faciales (paresia). Para evitar la posibilidad de lesión del nervio, no se debe inyectar Belkyra™ en el nervio o muy próximo a la rama marginal mandibular del nervio facial. Todas las lesiones del nervio marginal mandibular informadas en los ensayos se resolvieron de forma espontánea (osciló entre 1-298 días, mediana de 44 días).

Disfagia:

La dificultad para tragar (disfagia) se presentó en los ensayos clínicos en el contexto de reacciones en el lugar de administración, por ejemplo, dolor, inflamación e induración del área submentoniana. Los casos de disfagia se resolvieron de forma espontánea (osciló entre 1-81 días, mediana de 3 días).

Los sujetos con disfagia en la actualidad o con antecedente de la misma se excluyeron de los ensayos clínicos. Evite el uso de Belkyra™ en estos pacientes puesto que se puede exacerbar la disfagia activa o preexistente.

Hematoma/equimosis en el lugar de la inyección:

En los ensayos clínicos, el 72 % de los sujetos tratados con Belkyra™ experimentaron hematoma/equimosis en el lugar de la inyección.

Belkyra™ se debe usar con precaución en pacientes con trastornos hemorrágicos o que reciban en la actualidad tratamiento antiplaquetario o anticoagulante puesto que se puede presentar hemorragia excesiva o equimosis en el área de tratamiento.

Riesgo de la inyecciones en la proximidad de estructuras anatómicas vulnerables:

Para evitar el posible daño en el tejido, Belkyra™ no se debe inyectar dentro o muy próximo (1-1,5 cm) a las glándulas salivales, ganglios linfáticos y músculos.

Recomiende a los pacientes informar a sus profesionales de la salud si desarrollan signos de paresia del nervio marginal mandibular (por ejemplo, sonrisa asimétrica, debilidad de los músculos faciales), dificultad para tragar o si algún síntoma preexistente empeora.

Sobredosis:

La inyección de dosis/volúmenes excesivos de Belkyra™ puede incrementar el riesgo de reacciones adversas.

Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C.

Belkyra™ posee un holograma único en la etiqueta del vial. Si usted no ve un holograma, no utilice el producto.

Cada vial es para uso único en un solo paciente. No lo diluya. Deseche cualquier parte no utilizada.

Reacciones adversas:

Experiencia de los ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, con doble enmascaramiento, se trataron 513 sujetos con Belkyra™ y 506 sujetos se trataron con placebo. La población tenía entre 19 y 65 años de edad, 85% eran mujeres, 87% eran caucásicas, 8% afroamericanos. Al inicio la población tenía un IMC medio de 29 kg/m², convexidad submentoniana moderada a grave (clasificada como 2 o 3 en una escala de 0 a 4) y no presentaba laxitud dérmica excesiva. Los sujetos recibieron hasta 6 tratamientos con al

menos 1 mes de separación y se siguieron hasta por 6 meses después de recibir el último tratamiento.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia se enumeran a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos agrupados 1 y 2^a

Reacciones adversas	BELKYRA™ (N=513) n (%)	Placebo (N=506) n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección	492 (96 %)	411 (81 %)
edema/inflamación	448 (87 %)	218 (43 %)
hematoma/equimosis	368 (72 %)	353 (70 %)
dolor	356 (70 %)	160 (32 %)
adormecimiento	341 (66 %)	29 (6 %)
eritema	136 (27 %)	91 (18 %)
induración	120 (23 %)	13 (3 %)
parestesia	70 (14 %)	20 (4 %)
nódulo	68 (13 %)	14 (3 %)
prurito	64 (12 %)	30 (6 %)
tensión de la piel	24 (5 %)	6 (1 %)
calor en el lugar	22 (4 %)	8 (2 %)
lesión del nervio ^b	20 (4 %)	1 (< 1 %)
Cefalea	41 (8 %)	20 (4 %)
Dolor orofaríngeo	15 (3 %)	7 (1 %)
Hipertensión	13 (3 %)	7 (1 %)
Náuseas	12 (2 %)	3 (1 %)
Disfagia	10 (2 %)	1 (<1 %)

^a Reacciones adversas que se presentaron en ≥ 2 % de sujetos tratados con Belkyra™ y con incidencia mayor que el placebo

^b Paresia del nervio marginal mandibular

Otras reacciones adversas asociadas al uso de Belkyra™ incluyen: hemorragia en el lugar de la inyección, decoloración en el lugar de la inyección, presíncope/síncope, linfadenopatía, urticaria en el lugar de la inyección y dolor cervical.

Las reacciones adversas que duraron más de 30 días y se presentaron en más del 10 % de los sujetos fueron adormecimiento en el lugar de la inyección (42 %), edema/inflamación en el lugar de la inyección (20 %), dolor en lugar de la inyección (16 %) e induración en el lugar de la inyección (13 %).

Interacciones:

Ninguna conocida.

Los resultados provenientes de los estudios in vitro indican que el ácido desoxicólico no inhibe o induce las enzimas del citocromo humano P450 (CYP) a concentraciones clínicamente relevantes. El ácido desoxicólico no inhibe los siguientes transportadores: P-gp, BCRP, MRP4, MRP2, OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, NTCP ni ASBT.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

Belkyra™ se inyecta dentro el tejido graso subcutáneo en el área submentoniana mediante el uso de una dosis ajustada al área de 2 mg/cm².

- Un tratamiento individual consta de un máximo de hasta 50 inyecciones de 0,2 mL cada una (hasta un total de 10 mL), separadas por una distancia de 1 cm.
- Se pueden administrar hasta 6 tratamientos individuales a intervalos no menores a un mes de separación.

La administración debe ser realizada en Adultos.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados de Belkyra™ en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al medicamento. El riesgo subyacente de anomalías congénitas importantes y aborto para la población indicada es desconocido. Sin embargo, el riesgo subyacente de anomalías congénitas importantes en la población general de los EEUU es de 2-4 % y de aborto es de 15-20 % de los embarazos clínicamente reconocidos. En estudios sobre reproducción en animales, no se observaron daños en el feto con la administración subcutánea de ácido Desoxicólico a ratas durante la organogénesis a dosis de hasta 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 100 mg

Datos provenientes de estudios en animales:

Se han llevado a cabo estudios del desarrollo embrionario en ratas y conejos mediante el uso de dosis subcutáneas de ácido desoxicólico administrado durante el periodo de organogénesis. A efectos de comparar las dosis en animales con las dosis en humanos, la MRHD es 1,7 mg/kg (100 mg/60 kg). No se observó evidencia de daño fetal en ratas a las dosis más elevadas evaluadas (50 mg/kg), que es 5 veces mayor que la MRHD de Belkyra™ basada en una comparación de mg/m². Sin embargo, se evidenció la pérdida del lóbulo pulmonar medio en conejos a todas las dosis evaluadas, incluso con la dosis más baja (10 mg/kg) que es 2 veces mayor que la MRHD de Belkyra™ basada

en una comparación de mg/m^2 . Estos efectos pueden estar relacionados con la toxicidad materna, que también se observó en todas las dosis evaluadas.

Lactancia:

No existe información disponible sobre la presencia de ácido desoxicólico sintético en la leche humana, de los efectos del medicamento sobre el infante lactante o de los efectos del medicamento sobre la producción de leche. Los beneficios sobre el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica para la madre de Belkyra™ y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante por Belkyra™ o por la afección materna subyacente.

Uso en población pediátrica:

La seguridad y efectividad en pacientes menores de 18 años no se ha establecido y Belkyra™ no fue diseñada para usarse en niños o adolescentes.

Uso en población geriátrica:

Los ensayos clínicos de Belkyra™ no incluyeron el número suficiente de sujetos de 65 años o más de edad para determinar si ellos responden de forma diferente que los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. En general, la selección de dosis para los pacientes ancianos debe ser cuidadosa, que usualmente inicia en el extremo inferior del rango de dosis, como consecuencia de la mayor frecuencia de trastornos en la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes u el uso de otros tratamientos farmacológicos.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1.0 Revisión 04-2015

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

3.1.1.5. LONSURF 15 mg/6,14 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
LONSURF 20 mg/8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20111537
 Radicado : 2016087623
 Fecha : 29/06/2016
 Interesado : Laboratorios Servier De Colombia S.A.S
 Fabricante : Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de trifluridina y 8,19 mg de tipiracilo (equivalente a 9,420 mg de tipiracilo hidrocloreuro).

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de trifluridina y 6,14 mg de tipiracilo (equivalente a 7,065 mg de tipiracilo hidrocloreuro).

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos con Película

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Supresión de la médula ósea:

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia.

Se deben obtener recuentos hematológicos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para controlar la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

El tratamiento no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos es $< 1,5 \times 10^9/L$, si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/L$, o si el paciente tiene una toxicidad no hematológica de Grado 3 o 4, no resuelta y clínicamente relevante, como consecuencia de terapias previas.

Se han notificado infecciones graves tras el tratamiento con Lonsurf. Dado que la mayoría fueron notificadas en el contexto de una supresión de la médula ósea, el estado del paciente debe ser controlado cuidadosamente, y se deben adoptar las medidas apropiadas, según el criterio clínico, tales como la administración de antibióticos y factor de estimulación de las colonias de granulocitos (G-CSF). En el estudio RECURSE, un 9,4% de pacientes en el grupo de Lonsurf recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico.

Toxicidad gastrointestinal:

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de toxicidades gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea.

Los pacientes con náuseas, vómitos, diarrea y otras toxicidades gastrointestinales deben ser controlados cuidadosamente, y se debe administrar, según indicación clínica, antieméticos, antidiarreicos y otras medidas, tales como terapia de reemplazo de electrolitos/fluidos. Las modificaciones de la dosis (aplazamiento y/o reducción) se deben aplicar según resulte necesario.

Insuficiencia renal:

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina $[CrCl] < 30$ mL/min o que requieran diálisis, respectivamente), ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada ($CrCl = 30$ a 59 mL/min) tuvieron una incidencia más alta (definida como una diferencia de al menos 5%) de eventos adversos \geq Grado 3, eventos adversos graves y, aplazamientos y reducciones de la dosis comparados con los pacientes con función renal normal ($CrCl \geq 90$ mL/min) o con insuficiencia renal leve ($CrCl = 60$ to 89 mL/min). Además, se observó una exposición más alta de trifluridina y tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con pacientes con función renal normal o pacientes con insuficiencia renal leve. Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas.

Insuficiencia hepática:

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI] Grupo C y D) ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes.

Proteinuria:

Se recomienda controlar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes del inicio del tratamiento y durante el mismo.

Intolerancia a la lactosa:

Lonsurf 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.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes que reciben Lonsurf son supresión de la médula ósea y toxicidad gastrointestinal.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes que reciben Lonsurf son neutropenia (54% [35% \geq Grado 3]), náuseas (39% [1% \geq Grado 3]), fatiga (35% [4% \geq Grado 3]), anemia (32% [13% \geq Grado 3]) y (31% [12% \geq Grado 3])leucopenia

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que reciben Lonsurf y que tuvieron como consecuencia la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis, el aplazamiento de la dosis, o la interrupción de la dosis fueron: neutropenia, deterioro general de la salud, anemia, neutropenia febril, fatiga, diarrea y disnea.

Interacciones:

Estudios *in vitro* indican que trifluridina, tipiracilo hidrocloreuro y 5-[trifluorometilo] uracilo (FTY) no inhibieron la actividad de las isoformas del citocromo humano P450 (CYP). La evaluación *in vitro* mostró que ni trifluridina ni FTY tuvieron efecto inductor en las isoformas humanas del CYP. No se puede excluir un efecto inductivo de tipiracilo sobre las isoformas humanas del CYP.

Estudios *in vitro* indicaron que trifluridina es un sustrato para los transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 y ENT2. Por tanto, se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que interactúen con estos transportadores. Tipiracilo hidrocloreto es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando Lonsurf se administre de forma concomitante con inhibidores de OCT2 o MATE1.

Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina. Tales medicamentos, si se usan de forma concomitante con Lonsurf, pueden competir con el efector, trifluridina, por la activación de la vía timidina quinasa. Por tanto, cuando se utilicen medicamentos antivirales que sean sustratos de la timidina quinasa humana, se precisa monitorizar un posible descenso de la eficacia del antiviral, y considerar el cambio a otro medicamento antiviral alternativo que no sea un sustrato de la timidina quinasa humana, tales como lamivudina, zalcitabina, didanosina y abacavir.

Se desconoce si Lonsurf puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales. Por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis inicial recomendada de Lonsurf en adultos es 35 mg/m²/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable

La dosis se calcula en base al área de superficie corporal (ASC). La dosis se debe redondear al incremento de 5 mg más cercano. La dosis no debe exceder de 80 mg/dosis.

Si se omiten dosis o se posponen, el paciente no debe recuperar las dosis omitidas.

Ajustes de dosis recomendados:

Puede requerirse un ajuste de dosis basado en la seguridad y tolerabilidad individual.

Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis hasta una dosis mínima de 20 mg/m² dos veces al día. No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.

En el caso de toxicidad hematológica y/o no hematológica, los pacientes deben seguir los criterios de interrupción, reanudación y reducción de la dosis establecidos en la Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

- Insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 mL/min) o insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 mL/min)

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

- Insuficiencia renal grave (CrCl inferior a 30 mL/min) o insuficiencia renal terminal
- No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

- Insuficiencia hepática leve
- No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve.

- Insuficiencia hepática moderada o grave
- No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave ya que no se dispone de datos para estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada:

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años.
Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.

Población pediátrica:

El uso de Lonsurf en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico no es relevante.

Diferencias étnicas:

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente. Existen escasos datos de Lonsurf en pacientes de raza Negra/Afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general.

Forma de administración:

Lonsurf se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el transcurso de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Radicado 2016087623

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto la información presentada no permite establecer un balance riesgo/beneficio favorable, dado que los resultados del estudio clínico presentado en cuanto a sobrevida global y sobrevida libre de progresión no muestran una real utilidad clínica en el uso propuesto y se presentan efectos adversos frecuentes y serios principalmente hematológicos y gastrointestinales.

3.1.1.6. GENVOYA

Expediente : 20111795
 Radicado : 2016090988
 Fecha : 13/07/2016
 Interesado : Gilead Sciences, INC
 Fabricante : Patheon Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Genvoya está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH 1) sin ninguna mutación conocida asociada con resistencia a los inhibidores de la integrasa, emtricitabina o Tenofovir

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

La administración concomitante con los siguientes medicamentos, debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves o potencialmente mortales o pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Genvoya:

- antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina
- antiarrítmicos: amiodarona, quinidina
- antiépilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- antimicobacterianos: rifampicina
- derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina
- fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal: cisaprida
- medicamentos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- inhibidores de la HMG Co A reductasa: lovastatina, simvastatina
- neurolépticos: pimozida
- inhibidores de la PDE 5: sildenafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
- sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam

Precauciones y Advertencias:

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Alteración del peso corporal y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial
- Síndrome de reconstitución inmune
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Administración concomitante de otros medicamentos
- Excipientes

Reacciones adversas:

Frecuencia	Reacción adversa
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia	Reacción adversa
Poco frecuentes:	anemia ¹
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	pesadillas
Poco frecuentes:	depresión ²
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	cefalea, mareo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	erupción
Poco frecuentes:	angioedema ^{1,3} , prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	fatiga

Interacciones:

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales (incluidos los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos [ITINN]). Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por VHB.

Elvitegravir

Elvitegravir se metaboliza principalmente por CYP3A, por lo que los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden alterar la exposición a elvitegravir. La administración concomitante de Genvoya con medicamentos inductores de CYP3A puede llevar a concentraciones plasmáticas disminuidas de elvitegravir y un efecto terapéutico reducido de Genvoya. Elvitegravir puede tener potencial para inducir CYP2C9 o enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) inducibles; como tal, puede reducir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estas enzimas.

Cobicistat

Cobicistat es un potente inhibidor del mecanismo de CYP3A y también es un sustrato de CYP3A. Cobicistat es también un inhibidor débil de CYP2D6 y se metaboliza, en menor grado, a través de CYP2D6. Los medicamentos que inhiben CYP3A pueden reducir el aclaramiento de cobicistat, dando lugar a concentraciones plasmáticas aumentadas de cobicistat.

Los medicamentos que son altamente dependientes del metabolismo de CYP3A y tienen un elevado metabolismo de primer paso son los más susceptibles a aumentos grandes en la exposición cuando se administran de forma concomitante con cobicistat. Cobicistat es un inhibidor de los siguientes transportadores: glucoproteína P (P-gp), proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3. La administración concomitante con medicamentos que son sustrato de P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3 puede llevar a concentraciones plasmáticas aumentadas de estos productos.

Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y BCRP. Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Sin embargo, cuando se administra de forma concomitante con cobicistat en Genvoya, se alcanza prácticamente la inhibición máxima de la P-gp por cobicistat, dando lugar a una mayor disponibilidad de tenofovir alafenamida con unas exposiciones resultantes comparables a las de 25 mg de tenofovir alafenamida administrado solo. De este modo, no se prevé que las exposiciones a tenofovir alafenamida tras la administración de Genvoya aumenten más cuando se utiliza en combinación con otro inhibidor de la P-gp (p. ej., ketoconazol). Se desconoce si la administración concomitante de Genvoya con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumentaría la exposición sistémica a tenofovir. Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre tenofovir alafenamida y otros medicamentos es bajo. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP3A4 in vivo. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP in vitro. Los inhibidores de OATP y BCRP incluyen la ciclosporina.

Uso concomitante contraindicado

La administración concomitante de Genvoya con ciertos medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo que se asocia con la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves o potencialmente mortales como vasoespasmo periférico o isquemia (p. ej., dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina), o miopatía, incluida rabdomiólisis (p. ej., simvastatina, lovastatina), o sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria

(p. ej., midazolam administrado por vía oral o triazolam). Está contraindicada la administración concomitante de Genvoya con otros medicamentos principalmente

metabolizados por CYP3A como la amiodarona, quinidina, cisaprida, pimozida, alfuzosina y sildenafil para la hipertensión arterial pulmonar.

La administración concomitante de Genvoya con ciertos medicamentos inductores de CYP3A como hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína puede causar una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.

Otras interacciones:

Cobicistat y tenofovir alafenamida no son inhibidores de UGT1A1 humana in vivo. No se sabe si cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamida son inhibidores de otras enzimas UGT

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con un peso de al menos 35 kg.

Una tableta que se debe tomar una vez al día con alimentos

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Protección de Información No Divulgada
- Inserto versión CO-JUN16-EU-FEB16(v.4.0)
- Información para prescribir versión CO-JUN16-EU-FEB16(v.4.0)

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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Genvoya está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 18 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH 1) sin ninguna mutación conocida asociada con resistencia a los inhibidores de la integrasa, emtricitabina o Tenofovir

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe aportar mayor información clínica que permita evaluar la seguridad y eficacia en el grupo etario de 12 a 18 años.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

La administración concomitante con los siguientes medicamentos, debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves o potencialmente mortales o pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Genvoya:

- antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina
- antiarrítmicos: amiodarona, quinidina
- antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- antimicobacterianos: rifampicina
- derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina
- fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal: cisaprida
- medicamentos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- inhibidores de la HMG Co A reductasa: lovastatina, simvastatina
- neurolépticos: pimozida
- inhibidores de la PDE 5: sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
- sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam

Precauciones y Advertencias:

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Alteración del peso corporal y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial
- Síndrome de reconstitución inmune
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Administración concomitante de otros medicamentos
- Excipientes

Reacciones adversas:

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	anemia ¹
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	pesadillas
Poco frecuentes:	depresión ²
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	cefalea, mareo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	erupción
Poco frecuentes:	angioedema ^{1,3} , prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	fatiga

Interacciones:

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales (incluidos los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos [ITINN]). Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por VHB.

Elvitegravir

Elvitegravir se metaboliza principalmente por CYP3A, por lo que los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden alterar la exposición a elvitegravir. La administración concomitante de Genvoya con medicamentos inductores de CYP3A puede llevar a concentraciones plasmáticas disminuidas de elvitegravir y un efecto terapéutico reducido de Genvoya. Elvitegravir puede tener potencial para inducir CYP2C9 o enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) inducibles; como tal, puede reducir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estas enzimas.

Cobicistat

Cobicistat es un potente inhibidor del mecanismo de CYP3A y también es un sustrato de CYP3A. Cobicistat es también un inhibidor débil de CYP2D6 y se

metaboliza, en menor grado, a través de CYP2D6. Los medicamentos que inhiben CYP3A pueden reducir el aclaramiento de cobicistat, dando lugar a concentraciones plasmáticas aumentadas de cobicistat.

Los medicamentos que son altamente dependientes del metabolismo de CYP3A y tienen un elevado metabolismo de primer paso son los más susceptibles a aumentos grandes en la exposición cuando se administran de forma concomitante con cobicistat.

Cobicistat es un inhibidor de los siguientes transportadores: glucoproteína P (P-gp), proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3. La administración concomitante con medicamentos que son sustrato de P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3 puede llevar a concentraciones plasmáticas aumentadas de estos productos.

Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y BCRP. Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Sin embargo, cuando se administra de forma concomitante con cobicistat en Genvoya, se alcanza prácticamente la inhibición máxima de la P-gp por cobicistat, dando lugar a una mayor disponibilidad de tenofovir alafenamida con unas exposiciones resultantes comparables a las de 25 mg de tenofovir alafenamida administrado solo. De este modo, no se prevé que las exposiciones a tenofovir alafenamida tras la administración de Genvoya aumenten más cuando se utiliza en combinación con otro inhibidor de la P-gp (p. ej., ketoconazol). Se desconoce si la administración concomitante de Genvoya con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumentaría la exposición sistémica a tenofovir. Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre tenofovir alafenamida y otros medicamentos es bajo. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP3A4 in vivo. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP in vitro. Los inhibidores de OATP y BCRP incluyen la ciclosporina.

Uso concomitante contraindicado

La administración concomitante de Genvoya con ciertos medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo que se asocia con la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves o potencialmente

mortales como vasoespasmo periférico o isquemia (p. ej., dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina), o miopatía, incluida rhabdomiólisis (p. ej., simvastatina, lovastatina), o sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria (p. ej., midazolam administrado por vía oral o triazolam). Está contraindicada la administración concomitante de Genvoya con otros medicamentos principalmente

metabolizados por CYP3A como la amiodarona, quinidina, cisaprida, pimozida, alfuzosina y sildenafil para la hipertensión arterial pulmonar.

La administración concomitante de Genvoya con ciertos medicamentos inductores de CYP3A como hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína puede causar una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.

Otras interacciones:

Cobicistat y tenofovir alafenamida no son inhibidores de UGT1A1 humana in vivo. No se sabe si cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamida son inhibidores de otras enzimas UGT

Dosificación y Grupo Etario:

De 18 años de edad o mayores con un peso de al menos 35 kg.

Una tableta que se debe tomar una vez al día con alimentos

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N20

En cuanto al inserto y la información para prescribir, el interesado debe ajustarlos a las indicaciones y dosificación enunciadas en este concepto y reenviar el documento para su evaluación.

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

3.1.1.7. RIFBUTIN®

Expediente : 20111784
 Radicado : 2016090809/2016105045
 Fecha : 13/07/2016-03/08/2016
 Interesado : Claripack S.A.
 Fabricante : Vesalius Pharma S.A.S.

Composición:

Cada cápsula de gelatina dura contiene rifabutina 150 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina dura

Indicaciones:

- Rifbutin[®] está indicado como una alternativa a los macrólidos para la profilaxis de la infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en pacientes con infección avanzada del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y que reciben tratamiento concomitante antirretroviral con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.
- Rifbutin[®] está indicado para el tratamiento de infecciones diseminadas causadas por micobacterias atípicas en pacientes infectados con VIH y que reciben tratamiento concomitante antirretroviral con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.
- Rifbutin[®] está indicado como un sustituto de la rifampicina en la profilaxis de la tuberculosis latente y el tratamiento de la tuberculosis activa en pacientes infectados con VIH que reciben tratamiento concomitante antirretroviral con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.

Contraindicaciones:

Rifbutin[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las rifamicinas o a cualquiera de los componentes de la formulación. También está contraindicado en mujeres embarazadas, mujeres en periodo de lactancia y niños.

Precauciones y Advertencias:

Se debe tener especial precaución durante la prescripción de Rifbutin[®], ya que requiere que la dosis sea ajustada de acuerdo a la terapia farmacológica administrada de forma concomitante; el uso concomitante de inhibidores de proteasa puede requerir una reducción en la dosis de Rifbutin[®] y/o del medicamento antirretroviral. También se debe tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. Se debe realizar periódicamente estudios hematológicos para detectar neutropenia o

trombocitopenia. Vigilar los signos y síntomas de las reacciones adversas y de hipersensibilidad, y de ser necesario suspender el medicamento. Los fluidos corporales pueden cambiar a una coloración rojo-naranja, pudiendo decolorar lentes de contacto. Rifbutin[®] no debe ser usado indiscriminadamente, debiéndose realizar pruebas de susceptibilidad microbiológica y diagnóstico antes de comenzar el tratamiento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes con rifabutina son: dolor abdominal, astenia, dolor en el pecho, fiebre, cefalea, anemia, anorexia, dispepsia, eructo, flatulencia, náusea, vómito, mialgia, insomnio, erupción cutánea, alteración del gusto, pseudoictericia, decoloración de los fluidos corporales, hipersensibilidad, broncoespasmo, uveítis, edema corneal, miositis, diarrea asociada a *C. difficile*, poliartralgia, agranulocitosis, leucopenia, linfopenia, granulocitopenia, neutropenia, trombocitopenia y eosinofilia.

Interacciones:

La rifabutina se metaboliza parcialmente por el citocromo P450 (CYP) 3A. Los inhibidores de CYP3A aumentan las concentraciones séricas de rifabutina y uno de sus metabolitos (25-O-desacetil-rifabutina), en ocasiones a niveles tóxicos. Por ejemplo, la administración de ritonavir, un potente inhibidor del CYP3A, administrado de forma concomitante junto a la dosis diaria estándar de rifabutina (300 mg) aumenta las concentraciones séricas de rifabutina (aumento de 4 veces) y de 25-O-desacetil-rifabutina (aumento de 35 veces) y se asocia con mayores tasas de leucopenia, artralgia, decoloración de la piel, y uveítis; todos ellos reconocidos como efectos tóxicos de rifabutina o uno de sus metabolitos. Otros medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de rifabutina son claritromicina (también posiblemente otros macrolidos) y fluconazol. Por el contrario, la administración de rifabutina con un inductor del CYP3A disminuye sus concentraciones, en ocasiones a niveles ineficaces. Por ejemplo, efavirenz, un fármaco antirretroviral potente, disminuye las concentraciones séricas de rifabutina en aproximadamente un tercio.

Adicionalmente, la rifabutina tiene un efecto inductor sobre CYP3A y por tanto puede reducir las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por esta enzima. Este efecto puede reducir la semivida de zidovudina, prednisona, digitoxina, quinidina, ketoconazol, propranolol, fenitoína, sulfonilureas y warfarina. Su efecto en las concentraciones séricas de indinavir y nelfinavir es menor que el de otras rifamicinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Rifbutin[®] puede administrarse como una dosis única diaria en cualquier momento del día, independientemente de las comidas.

- Adultos

Profilaxis del complejo *Mycobacterium avium* (MAC):

Rifbutin® administrado como único agente:

Administrar 300 mg/día (2 cápsulas).

Tratamiento de infecciones por micobacterias atípicas:

Rifbutin® administrado como parte de un régimen de múltiples fármacos

Administrar de 450 mg a 600 mg/día (de 3 a 4 cápsulas); el tratamiento debe durar por lo menos 6 meses luego de que se obtengan cultivos negativos.

Profilaxis de la tuberculosis latente

Administrar 300 mg/día (2 cápsulas) durante 4 meses. Si se administra asociado a pirazinamida, administrar 300 mg/día (2 cápsulas) durante 2 meses.

Tratamiento de la tuberculosis activa:

Rifbutin® administrado como parte de un régimen de múltiples fármacos

Administrar de 300 mg a 450 mg/día (de 2 a 3 cápsulas); el tratamiento debe durar por lo menos 6 meses luego de que se obtengan cultivos negativos de esputo.

Consideraciones especiales:

Tratamiento de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con inhibidores de proteasa

Cuando RIFBUTIN® es utilizado junto con inhibidores de proteasa, la dosis de RIFBUTIN® debe ser disminuida a 150 mg/día (1 cápsula).

Tratamiento intermitente de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con inhibidores de proteasa

En regímenes de dosificación que lo permitan, se puede administrar 300 mg (2 cápsulas) dos o tres veces por semana durante 6 o 9 meses asociado a otros fármacos anti-micobacterianos. El tratamiento se deberá mantener, al menos, 4 meses después de obtener un cultivo negativo.

Tratamiento de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con efavirenz

Cuando Rifbutin® es utilizado junto con efavirenz, la dosis de Rifbutin® debe ser aumentada a un rango de 450 mg/día (3 cápsulas) ó 600 mg (4 cápsulas) dos o tres veces por semana.

-Niños

Hasta la fecha no hay suficientes datos que avalen el uso de rifabutina en niños.

-Pacientes de edad avanzada
No se proponen recomendaciones especiales de dosificación en este grupo etario.

-Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal
La insuficiencia hepática leve no requiere una modificación de la dosis. Rifbutin[®] debe utilizarse con precaución en caso de insuficiencia hepática grave. La insuficiencia renal leve a moderada no requiere ningún ajuste de la dosis. La insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min) requiere una reducción del 50% de la dosis.

Nota: Cuando Rifbutin[®] deba administrarse como un régimen de múltiples fármacos; se deben considerar otros fármacos antimicrobianos que no pertenezcan a la familia de la rifamicinas, tales como, isoniazida, etambutol, pirazinamida, etionamida y/o cicloserina.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica

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 el interesado presento alcance mediante radicado 2016105045.

3.1.1.8. BLINCYTO

Expediente : 20112074
Radicado : 2016095454
Fecha : 15/07/2016
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG

Composición: Cada vial contiene 38,5 µg de blinatumomab sin conservantes.

Después de reconstituir con 3 mL de agua para inyección estéril sin conservantes, el volumen total resultante de solución reconstituida es de aproximadamente 3,1 mL y la concentración final de la solución es 12,5 mcg/mL de blinatumomab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstitución.

Indicaciones: Blincyto está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, cromosoma Philadelphia negativo, en recaída o refractaria.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad

Blincyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a blinatumomab u otro componente de la formulación del producto.

Precauciones y Advertencias:

Eventos Neurológicos:

Se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben BLINCYTO. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de Blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. La mediana de tiempo hasta el inicio de un evento neurológico fue 9 días y la mayoría de los eventos se resolvieron y con poca frecuencia conllevaron a la interrupción del tratamiento con Blincyto. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Los pacientes que reciben Blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Infecciones:

Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben Blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteriemia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales. Los pacientes con estado funcional según la Escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , experimentaron una mayor incidencia de infecciones serias comparado con los pacientes con estado funcional ECOG < 2 . Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con infección activa no controlada.

Evaluar a los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y tratarlos apropiadamente. El manejo de infecciones puede requerir interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Blincyto debe prepararse por personal capacitado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter.

Síndrome de Liberación de Citoquinas:

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo Blincyto.

Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náuseas; estos eventos conllevaron a la interrupción de Blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar la administración de Blincyto (Ciclo 1, Días 1 a 7) a la dosis de inicio recomendada. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o permanente de Blincyto.

Reacciones a la Infusión:

Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o definitiva de BLINCYTO.

Síndrome de Lisis Tumoral:

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto.

Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Neutropenia y Neutropenia Febril:

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado a, el recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente.

Errores de Medicación:

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo dosis insuficientes y excesivas).

Elevación de las Enzimas Hepáticas:

El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto.

Pancreatitis:

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco postcomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido en algunos casos a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Leucoencefalopatía:

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Reacciones adversas:

Clase de Sistema de Órganos	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Otras infecciones por patógenos, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, infecciones virales, neumonía, sepsis
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, linfopenia, histiocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citoquinas, tormenta de citoquinas e hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, síndrome de lisis tumoral, hipoalbuminemia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, confusión, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, temblor, mareo, encefalopatía, parestesia, afasia, convulsión, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo, trastorno del habla
Trastornos cardiacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión, síndrome de fuga capilar
Trastornos respiratorios,	Tos

Clase de Sistema de Órganos	Reacción Adversa
torácicos y mediastinales	
Trastornos gastrointestinales	Naúseas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómito
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor lumbar, dolor en las extremidades, artralgia, dolor óseo
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración	Pirexia, edema periférico, fatiga, escalofríos, dolor torácico, edema
Exámenes complementarios	Aumento de peso, disminución de inmunoglobulinas, aumento de bilirrubina en la sangre, aumento de enzimas hepáticas incluyendo alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, y gamma glutamil transferasa
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Reacciones asociadas a la infusión y síntomas asociados incluyendo sibilancias, rubefacción, edema facial, disnea, hipotensión, e hipertensión

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Blincyto. Se espera que Blincyto no afecte las actividades de la enzima CYP450.

Los resultados de un ensayo *in vitro* en hepatocitos humanos sugieren que blinatumomab no afectó las actividades de la enzima CYP450.

La elevación transitoria de las citoquinas puede afectar las actividades de la enzima CYP450. Basado en el modelo farmacocinético basado en fisiología (*PBPK*), el efecto de la elevación transitoria de citoquinas sobre las actividades de las enzimas CYP450 es menor del 30%, durando menos de una semana; el efecto sobre la exposición a los sustratos sensibles a CYP450 es menor que el doble. Por lo tanto, la elevación de citoquinas mediada por blinatumomab parece tener bajo potencial de interacción con medicamentos clínicamente significativa.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

Blinicyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 4 semanas de infusión continua. Cada ciclo del tratamiento se separa por un intervalo de reposo sin tratamiento de 2 semanas. Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis Inicial:

La dosis inicial recomendada de Blincyto en el primer ciclo es de 9 mcg/día durante 1 semana (primeros 7 días) del tratamiento.

Dosis Subsiguientes:

Aumentar la dosis a 28 mcg/día iniciando la semana 2 hasta la semana 4 del primer ciclo. Todos los ciclos subsiguientes deben dosificarse a 28 mcg/día durante el periodo de tratamiento de 4 semanas.

Se recomienda hospitalización como mínimo en los primeros 9 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los inicios y reinicios de todos los ciclos subsiguientes (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe por 4 o más horas), se recomienda hospitalización o supervisión de un profesional de la salud.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Protección de Información No Divulgada
- Inserto versión 1 Junio de 2016
- Información para prescribir versión 1 Junio de 2016

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.

**3.1.1.9. FARYDAK® 10 mg CÁPSULAS
FARYDAK® 15 mg CÁPSULAS
FARYDAK® 20 mg CÁPSULAS**

Expediente : 20107051
Radicado : 2016035616/2016094241
Fecha : 13/07/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis Farmacéutica, S.A

Composición: Cada cápsula contiene 10 mg, 20 mg y 30 mg de panobiniostat

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Farydak® en combinación con bortezomib y dexametasona, está indicado para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos 2 terapias previas incluyendo Bortezomib y un agente inmunomodulador.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

♦Disminuciones en el hemograma: Es necesario efectuar un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Farydak y durante el mismo. La cifra de trombocitos (plaquetas) debe ser $\geq 100 \times 10^9/l$ antes de iniciar el tratamiento o de comenzar cualquier ciclo terapéutico, y la cifra absoluta de neutrófilos debe ser $\geq 1,0 \times 10^9/l$ antes de iniciar el tratamiento. ♦Hemorragia: Tanto los médicos como los pacientes deben estar informados del mayor riesgo de trombocitopenia y de la posibilidad de hemorragia, sobre todo en los pacientes con trastornos de la coagulación que reciben tratamiento crónico con anticoagulantes. ♦Infección: Tanto los médicos como los pacientes deben estar al tanto del mayor riesgo de infección. No debe instaurarse un tratamiento con Farydak en pacientes con infecciones activas; es necesario tratar las infecciones en curso antes de comenzar el tratamiento con Farydak y supervisar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento. Ante un diagnóstico de infección, se debe instituir un tratamiento antiinfeccioso adecuado cuanto antes y considerar la

posibilidad de interrumpir o de suspender definitivamente la administración de Farydak.

♦Trastornos gastrointestinales: Periódicamente durante el tratamiento se deben supervisar –y corregir, si estuviera clínicamente indicado– el volumen de líquido y la concentración sanguínea de electrolitos, especialmente de potasio, magnesio y fosfato, a fin de evitar posibles deshidrataciones y trastornos electrolíticos. ♦Se administrarán antieméticos preventivos a discreción del médico y de conformidad con la práctica médica local. Ante el primer signo de cólicos intestinales, heces blandas o inicio de diarrea se recomienda administrar un antidiarreico al paciente. ♦Alteraciones electrocardiográficas: Al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo se debe realizar un control adecuado de electrolitos (p.ej., potasio, magnesio y fosfato) y del ECG. Farydak ha de usarse con cautela en pacientes que ya padecen una prolongación del intervalo QTc o que corren un riesgo significativo de padecerla, como los pacientes con síndrome de QT largo o con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente importante. No se recomienda la coadministración de medicamentos capaces de prolongar el intervalo QTc. ♦Hepatotoxicidad: Se debe vigilar la función hepática antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Si se observan anomalías en las pruebas de la función hepática, se puede ajustar la dosis y se someterá a observación al paciente hasta que los valores se normalicen o regresen a los niveles preterapéuticos. ♦Inductores potentes del CYP3A4: Pueden reducir la eficacia del panobinostat; debe evitarse su uso simultáneo. ♦Población anciana: En los pacientes de más de 65 años de edad la supervisión debe ser más frecuente. Se debe considerar la conveniencia de un ajuste de dosis en los pacientes de edad igual o superior a 75 años.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con capacidad reproductora: ♦Embarazo: Farydak sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el riesgo para el feto. ♦Lactancia: Se debe optar por amamantar (y no usar Farydak) o por usar Farydak (y no amamantar), tomando en consideración la importancia de este medicamento para la madre. ♦Mujeres y hombres con capacidad reproductora: En las mujeres con capacidad reproductora y sexualmente activas debe realizarse una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Farydak, y se les debe recomendar el uso de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con el fármaco y al menos durante 3 meses después de la última dosis. Los hombres sexualmente activos deben utilizar preservativos durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes. Las parejas femeninas de los varones sexualmente activos que reciban tratamiento deben usar también un método anticonceptivo muy eficaz durante el tratamiento y por espacio de seis meses después de que su pareja masculina haya dejado de tomar Farydak. A juzgar por los datos preclínicos, el tratamiento con Farydak puede menoscabar la fecundidad masculina.

Reacciones adversas:

♦Muy frecuentes ($\geq 10\%$): Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, insomnio, cefalea, mareo, hipotensión, disnea, tos, diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas, dispepsia, fatiga, astenia, edema periférico, pirexia, disminución de peso, falta de apetito. ♦Frecuentes (1 a 10%): Choque septicémico, septicemia, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, colitis por *Clostridium difficile*, insuficiencia renal, hematuria, infección de las vías urinarias, virosis, herpes bucal, otitis media, celulitis, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias bajas, candidiasis, hipotiroidismo, hiperglucemia, deshidratación, hipoalbuminemia, retención de líquido, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hemorragia intracraneal, síncope, temblores, disgeusia, hemorragia conjuntival, fibrilación auricular, bradicardia, taquicardia sinusal, taquicardia, palpitations, hipotensión ortostática, hipertensión, hematoma, insuficiencia respiratoria, estertores, sibilancias, epistaxis, gastritis, queilitis, distensión abdominal, sequedad bucal, flatulencia, disfunción hepática, lesiones cutáneas, exantema, eritema, hinchazón de articulaciones, incontinencia urinaria, escalofríos, malestar general, aumento de urea en sangre, disminución de la velocidad de filtración glomerular, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. ♦Infrecuente (0,1 a 1%): Choque hemorrágico, hematemesis, neumonía fúngica, hepatitis B, aspergilosis, infarto de miocardio, hemorragia pulmonar, hemoptisis, colitis, dolor gastrointestinal, petequia.

Anomalías de laboratorio: ♦Muy frecuentes ($\geq 10\%$): Trombocitopenia, neutropenia, linfocitopenia, leucocitopenia, anemia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperbilirrubinemia, aumento de alanina-transaminasa (ALT o SGPT), aumento de aspartato-transaminasa (AST o SGOT), aumento de creatinina en sangre.

Interacciones:

♦Se debe contemplar una reducción de la dosis de Farydak cuando se emplea junto con inhibidores potentes del CYP3A, como el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina, el posaconazol y la nefazodona, entre otros. ♦No se debe consumir carambola (*Averrhoa carambola*), granada o jugo de granada ni pomelo o jugo de pomelo. ♦Hay que evitar la administración simultánea de sustratos sensibles del CYP2D6 (como la atomoxetina, la desipramina, el dextrometorfano, el metoprolol, el nebivolol, la perfenazina, la tolterodina y la venlafaxina, entre otros) o sustratos del CYP2D6 que tengan un estrecho margen terapéutico (como la tioridazina y la pimozida, entre otros). Si el uso simultáneo resulta inevitable, deberá supervisarse a los pacientes con frecuencia para identificar posibles reacciones adversas. ♦No se recomienda el uso simultáneo de antiarrítmicos (como la amiodarona, la disopiramida, la procainamida, la quinidina y el sotalol, entre otros) y de otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT (como la cloroquina, la halofantrina, la claritromicina, la metadona, el moxifloxacino, el bepridil y la pimozida, entre otros)

Dosificación y grupo etario:

Adultos: ♦La dosis inicial recomendada de panobinostat (Farydak) es de 20 mg; se administra una vez al día por vía oral los días 1, 3, 5, 8, 10 y 12 de un ciclo de 21 días. Los pacientes deben recibir inicialmente 8 ciclos de tratamiento. Se recomienda que los pacientes con beneficio clínico continúen el tratamiento durante 8 ciclos adicionales. La terapia dura hasta 16 ciclos en total (48 semanas). ♦Las cápsulas de Farydak pueden tomarse con o sin alimentos. ♦Puede que sea necesario modificar la dosis o el régimen terapéutico en función de la tolerabilidad y las reacciones adversas del paciente. Si fuera necesario disminuir la dosis, esta se reducirá por escalones de 5 mg diarios. ♦La dosis se reduce a 10 mg cuando se administra simultáneamente con un inhibidor potente del CYP3A.

Niños y adolescentes (menores de 18 años): ♦No se han realizado estudios, ni el uso de Farydak es pertinente en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Poblaciones especiales de pacientes: ♦Disfunción renal: Leve o grave: no requiere ningún ajuste. Nefropatía terminal o pacientes en diálisis: no se ha estudiado. ♦Disfunción hepática: Leve: dosis inicial de 15 mg. Moderada: dosis inicial de 10 mg. Grave: no se ha estudiado. Es necesario tener cautela y proceder a una vigilancia clínica estrecha de los acontecimientos adversos en los pacientes con disfunción hepática ♦Pacientes de edad avanzada: Pacientes de edad ≥ 65 años: no es necesario ajustar la dosis inicial. Pacientes de edad > 75 años: considerar la conveniencia de utilizar una dosis inicial de 15 mg y, si es tolerada, aumentarla a 20 mg en el segundo ciclo. Se debe supervisar con mayor frecuencia a los pacientes mayores de 65 años prestando una especial atención a los signos de trombocitopenia y los efectos adversos de tipo gastrointestinal.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto/Prospecto Internacional IPL .Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 2015, corr. el 4 de diciembre de 2015
- Información para prescribir (Hoja de datos Principal CDS . Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 2015, corr. el 2 de diciembre de 2015
- Información Sucinta BSS. Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 2015

Adicionalmente mediante radicado 2016094241 el interesado presenta alcance en el sentido de allegar resumen.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar datos clínicos con un tiempo de seguimiento mayor que permita establecer diferencias en la supervivencia global, dado que hasta la fecha los resultados son inmaduros y no se observan diferencia frente al grupo placebo.

Adicionalmente, la Sala considera que es necesario explicar por qué el número de muertes por causas diferentes a la enfermedad de base es superior al grupo placebo.

3.1.1.10. NUCALA (MEPOLIZUMAB) 100 mg POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20109771
 Radicado : 2016067427
 Fecha : 20/05/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.
 Fabricante : Glaxosmithkline Manufacturing S.P.A

Composición: Cada mL contiene de 100 mg de mepolizumab

Forma farmacéutica: Polvo para solución

Indicaciones: Nucala está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Mepolizumab o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Nucala no debe usarse para tratar las exacerbaciones del asma aguda. Los eventos adversos o las exacerbaciones relacionados con asma pueden ocurrir durante el tratamiento con NUCALA. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica si el asma no se controla o empeora después de iniciar el tratamiento con Nucala.

La discontinuación abrupta de los corticoesteroides después de iniciar el tratamiento con Nucala no se recomienda. Las reducciones en las dosis de corticoesteroides, si se requieren, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión de un médico.

Hipersensibilidad y Reacciones de Administración:

Las reacciones sistémicas agudas y retrasadas, lo que incluye reacciones de hipersensibilidad (p. ej., urticaria, angioedema, exantema, broncoespasmo, hipotensión) han ocurrido después de la administración de Nucala. Estas reacciones por lo general ocurren en un lapso de horas de la administración, pero en algunos casos tienen un inicio retrasado (es decir, días).

Infecciones parasitarias:

Los eosinófilos pueden participar en la respuesta inmunológica a algunas infecciones por helmintos. Los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos se excluyeron de participar en el programa clínico. Los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos deben tratarse por la infección antes del tratamiento con Mepolizumab. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Mepolizumab y no responden al tratamiento contra helmintos, debe considerarse la discontinuación temporal de Nucala.

Reacciones adversas:

La seguridad de Nucala se estudió en un programa de desarrollo clínico en el asma eosinofílica grave, que incluyó tres estudios con asignación al azar, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron ya sea Mepolizumab o placebo por vía subcutánea (SC) o intravenosa (IV) durante los estudios clínicos de 24 a 52 semanas de duración. Las reacciones adversas relacionadas con Nucala 100 mg administrado por vía subcutánea (n=263) se presentan en la tabla que aparece más adelante.

La frecuencia de reacciones adversas se define usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y rara ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$).

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Faringitis Infección de vías respiratorias inferiores Infección de vías urinarias	Frecuente Frecuente Frecuente

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal superior	Frecuente
Trastornos cutáneos y de tejido subcutáneo	Eccema	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	Lumbalgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración	Pirexia Reacciones en el sitio de inyección*	Frecuente Frecuente

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacciones con Mepolizumab.

Dosificación y Grupo Etario:

Nucala debe ser administrado por un profesional en atención a la salud. Después de la reconstitución, Nucala sólo debe administrarse como inyección subcutánea (p. ej., parte superior del brazo, muslo o abdomen).

Poblaciones:

Adultos:

La dosis recomendada es de 100 mg de Nucala administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Niños (hasta 12 años de edad):

La seguridad y eficacia de Nucala no se ha establecido en niños menores de 12 años de edad.

Ancianos (65 años o mayores):

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Afección renal:

Es poco probable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con afección renal.

Afección hepática:

Es poco probable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con afección hepática.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de Nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Protección de datos no divulgados.
- Inserto GDS04/IP104 8 abril 2016
- Información para prescribir GDS04/IP104 8 abril 2016

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.

3.1.1.11. ZINOSAL 12.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20110672
 Radicado : 2016076844
 Fecha : 09/06/2016
 Interesado : Novamed S.A
 Fabricante : Laboratorios Liconsa 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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

3.1.1.12. KEVZARA®

Expediente : 20107438
 Radicado : 2016040180
 Fecha : 30/03/2016
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.
 Fabricante : Sanofi Winthrop Industries

Composición:

Cada jeringa pre llenada contiene 150 mg/1,14 mL de sarilumab.
 Cada jeringa pre llenada contiene 200 mg/1,14 mL de sarilumab.

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea en jeringa pre llenada

Indicaciones: Kevzara® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa (AR) que presentaron respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más Fármacos Antirreumáticos Modificadores del curso de la Enfermedad (DMARD).

Contraindicaciones: Kevzara® (Sarilumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Sarilumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

- Inmunosupresión

El tratamiento con inmunosupresores puede resultar en un mayor riesgo de malignidades. Se desconoce el impacto del tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en el desarrollo de malignidades, pero se informaron malignidades en los estudios clínicos.

- Insuficiencia hepática

No se recomienda el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática.

- Vacunación

Evitar el uso concomitante de vacunas vivas durante el tratamiento con KEVZARA® (Sarilumab) ya que no se ha establecido la seguridad clínica. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibieron Sarilumab. El intervalo entre la vacunación viva y el inicio de la terapia con Kevzara® (Sarilumab) debe estar acorde con las guías de vacunación actuales respecto a los agentes inmunosupresores

Advertencias:

- Infecciones serias:

Infecciones serias y a veces fatales a causa de bacterias, micobacterias, micosis invasivas, virus u otros patógenos oportunistas han sido informadas en pacientes que recibieron agentes inmunosupresores para artritis reumatoide (AR). Las infecciones serias observadas más frecuentemente con Sarilumab incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas con Sarilumab se reportó tuberculosis, candidiasis y *Pneumocystis*. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada y frecuentemente utilizaban inmunosupresores concomitantes como metotrexate o corticosteroides, que junto a la AR puede predisponerlos a infecciones. Aunque no se informaron en los estudios clínicos de Sarilumab, otras infecciones serias (ej. histoplasmosis, *Cryptococcus*, aspergilosis) fueron reportadas en los pacientes que recibían otros agentes inmunosupresores para el tratamiento de AR.

No administre Sarilumab a los pacientes con una infección activa, incluyendo las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar Sarilumab en los pacientes con:

- Infección crónica o recurrente
- Antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- Condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección
- Exposición a tuberculosis
- Estadía o viaje a lugares con tuberculosis o micosis endémica.

Monitorear estrechamente a los pacientes por el desarrollo de signos y síntomas de infección durante el tratamiento con Kevzara[®] (Sarilumab).

Interrumpir el tratamiento con Sarilumab si un paciente desarrolla una infección seria o una infección oportunista.

Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con Sarilumab debe someterse a pruebas de diagnóstico inmediatas y completas, apropiadas para los pacientes inmunocomprometidos; se debe iniciar la terapia antimicrobiana apropiada y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Tuberculosis

Se evalúan los factores de riesgo de tuberculosis y los pacientes deben someterse a la prueba de infección latente antes de iniciar el tratamiento con Sarilumab. Pacientes con tuberculosis latente deben tratarse con terapia antimicobacteriana estándar antes de iniciar Kevzara[®] (Sarilumab). Considere la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar Sarilumab en los pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, para quienes no es posible confirmar un curso de tratamiento adecuado y para los pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo para infección por tuberculosis. Al considerar la terapia anti-tuberculosis, es conveniente consultar con un médico experto en tuberculosis.

Antes del inicio de la terapia los pacientes deben monitorearse estrechamente por el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluso los pacientes con prueba negativa de infección por tuberculosis latente.

Reactivación Viral

Se reportó reactivación viral con terapias biológicas inmunosupresoras. Se observaron casos de herpes zoster en los estudios clínicos con Sarilumab. No se informaron casos de reactivación de Hepatitis B en los estudios clínicos, sin embargo se excluyeron los pacientes con riesgo de reactivación.

- Parámetros de laboratorio:
- Neutrófilos

El tratamiento con Sarilumab estaba asociado con mayor incidencia de la disminución en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN). La disminución en el RAN no estaba asociada con mayor incidencia de infecciones, incluso infecciones serias.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con Sarilumab en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos bajo, es decir RAN inferior a 2000 por mm³. En los pacientes que desarrollan un RAN inferior a 500 por mm³, debe discontinuarse el tratamiento con Sarilumab.
- Monitorear el recuento de neutrófilos 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Para las modificaciones de dosis recomendadas con base en los resultados del RAN.

- Basado en la farmacodinamia de las alteraciones en el RAN, use los resultados obtenidos al final del intervalo de dosis al considerar modificaciones de dosis.

- Recuentos de plaquetas

El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado en los estudios clínicos con la reducción en el recuento de plaquetas. La reducción de plaquetas no estaba asociada con eventos de sangrado.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Sarilumab en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 150.000 por mm³. En los pacientes que desarrollan un recuento de plaquetas inferior a 50.000 por mm³, discontinuar el tratamiento con Sarilumab.

Monitorear las plaquetas 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Para las recomendaciones de ajuste de dosis con base en los recuentos de plaquetas.

- Enzimas hepáticas

El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado con mayor incidencia de la elevación de las transaminasas. Las elevaciones eran transitorias y no provocaron ninguna lesión hepática clínicamente evidente en los estudios clínicos. Se observó aumento de la frecuencia y de la magnitud de la elevación cuando se combinaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (ej. MTX) con Sarilumab.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en pacientes con transaminasas elevadas, ALT o AST superiores a 1.5 x LSN. En los pacientes que desarrollan ALT elevada por encima de 5 x LSN, discontinuar el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab).

- Monitorear los niveles de ALT y AST 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Si se indica clínicamente, considerar otras pruebas de función hepática como bilirrubina. Para las recomendaciones de ajuste de dosis con base en las elevaciones de transaminasas.

- Anormalidades de lípidos

Los niveles de lípidos pueden reducirse en pacientes con inflamación crónica. El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado con aumento de los parámetros lipídicos como colesterol LDL, colesterol HDL y/o triglicéridos

- Evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) y luego en intervalos de aproximadamente 6 meses.

- Tratar a los pacientes de acuerdo con las guías de manejo de la hiperlipidemia.

- Perforación gastrointestinal:

Se informaron eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos, principalmente como complicación de la diverticulitis. Usar el Sarilumab con cautela en pacientes con mayor riesgo de perforación gastrointestinal. Evaluar inmediatamente a los pacientes con nuevos síntomas abdominales.

Reacciones adversas:

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando sea aplicable:

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$), que resultaron en interrupción de la terapia con Kevzara[®] fueron neutropenia y ALT aumentada.

Las reacciones adversas más frecuentes (que ocurren al menos en el 3% de los pacientes tratados con Kevzara[®] en combinación con S-DMARD) observadas con Kevzara[®] en los estudios clínicos fueron neutropenia, ALT aumentada, eritema en el sitio de inyección e infecciones respiratorias superiores.

En la población controlada con placebo de 52 semanas, hubo discontinuación prematura a causa de reacciones adversas en el 12,6%, el 10,9% y el 4,7% de los pacientes tratados con Kevzara[®] 200 mg, Kevzara[®] 150 mg y placebo, respectivamente. Las reacciones adversas más comunes ($>1\%$) que resultaron en interrupción de la terapia con Kevzara[®] fueron neutropenia y ALT aumentada, que también incluyó los requisitos del protocolo para la discontinuación.

Interacciones:

- Uso concomitante con otros fármacos empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide:

La exposición a Kevzara[®] no fue afectada con la administración concomitante de Metotrexate. No se investigó Kevzara[®] en combinación con inhibidores de las proteínas cinasas Janus (JAK) o DMARD biológicos como antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

- Interacciones con sustratos del CYP450:

Varios estudios *in vitro* y estudios humanos *in vivo* limitados demostraron que las citoquinas y los moduladores de citoquinas pueden influenciar la expresión y la actividad de las enzimas específicas del citocromo P450 (CYP) y por lo tanto pueden cambiar la farmacocinética de los fármacos administrados concomitantemente y que

son sustratos de estas enzimas. La concentración elevada de interleucina 6 (IL-6) puede inhibir la actividad de CYP así como en los pacientes con AR y por consiguiente aumenta los niveles del fármaco en comparación con los sujetos sin AR. El bloqueo de la señalización de IL-6 por antagonistas de IL-6R α como Sarilumab puede revertir el efecto inhibitorio de IL-6 y restaurar la actividad de CYP, provocando la alteración de la concentración del fármaco.

La modulación del efecto de IL-6 en las enzimas de CYP por Sarilumab, puede ser clínicamente relevante para los sustratos de CYP con índice terapéutico estrecho, donde la dosis se ajusta individualmente. Al iniciar o discontinuar KEVZARA® en los pacientes tratados con medicamentos que son sustratos de CYP, realizar el monitoreo del efecto terapéutico (ej. warfarina) o de la concentración del fármaco (ej. teofilina) y ajustar la dosis individual del medicamento según sea necesario.

Debe tenerse cautela cuando se administra concomitantemente KEVZARA® con sustratos de CYP3A4 (ej. anticonceptivos orales o estatinas), ya que puede disminuir la exposición, lo que puede reducir la efectividad del sustrato de CYP3A4.

- Vacunas vivas:

Evite el uso concomitante de vacunas vivas durante el tratamiento con Kevzara®.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Kevzara® (Sarilumab) es 200 mg cada dos semanas dada como una inyección subcutánea.

Se recomienda reducción de la dosis de 200 mg cada dos semanas a 150 mg cada dos semanas para el manejo de neutropenia, trombocitopenia y aumento de enzimas hepáticas.

No hay estudios de seguridad de Kevzara® en menores de 18 años, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

Vía de Administración: Subcutánea, endovenoso

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
- Se otorgue Protección de Información No Divulgada

- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Versión CCDS v1 LRC 10-22-2015
- Información para prescribir Versión CCDS v1 LRC 10-22-2015
- Instrucciones de uso Primera Versión 1.0 Fecha de Aprobación: 13-oct-2015

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

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. REPLAGAL®

Expediente : 20020941
 Radicado : 2016081981
 Fecha : 20/06/2016
 Interesado : Shire Colombia S.A.S
 Fabricante : Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co.-Cangene bioPharma, Inc

Composición: Cada mL de solución concentrada para infusión contiene agalsidasa alfa 1.0 mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Está indicado para la Terapia de reemplazo enzimático (TRE) a largo plazo en pacientes con enfermedad de Fabri.

Contraindicaciones: No use Replagal si es alérgico (hipersensible) a la Agalsidasa alfa o a cualquiera de los demás componentes de Replagal.

Precauciones y Advertencias:

Tenga especial cuidado con Replagal si nota cualquiera de estos efectos durante o después de la infusión, debe informar a su médico inmediatamente: o fiebre alta, escalofríos, sudoración, latido cardiaco rápido, o vómito, o aturdimiento, o urticaria, picazón o erupción, o hinchazón de las manos, de los pies, los tobillos, la cara, los labios, la boca o la garganta, que le puede provocar dificultad para tragar o para respirar.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones asociadas con la infusión, que se produjo en el 13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal en ensayos clínicos. La mayoría de las reacciones adversas fue de gravedad leve a moderada.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas evidenciadas en los 177 pacientes tratados con Replagal en ensayos clínicos, incluidos 21 pacientes con antecedentes de enfermedad renal en etapa terminal, 24 niños (de 7 a 17 años de edad) y 17 pacientes del sexo femenino, y de comunicaciones espontáneas después de la comercialización. La información se presenta por clase de sistema orgánico y por frecuencia (muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas clasificadas como de incidencia “desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)”, se derivan de comunicaciones espontáneas posteriores a la comercialización. Dentro de cada agrupación de frecuencia los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad. La aparición de un evento en un solo paciente se define como poco frecuente en vista del número de pacientes tratados. Un solo paciente puede ser afectado por varias reacciones adversas.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con la agalsidasa alfa:

Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos del metabolismo y nutrición		Edema periférico		
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	Mareo, disgeusia, dolor neuropático, temblor, hipersomnía, hipoestesia, parestesia	Parosmia	
Trastornos oculares		Reflejo corneal disminuido, lagrimeo aumentado		
Oído y laberinto trastornos		Tinnitus, tinnitus agravado		

Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos cardiacos		Taquicardia, palpitaciones		Arritmias cardiacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia miocárdica, insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	ruborización	Hipertensión		hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		tos, ronquera, sensación de opresión en la garganta, disnea, rinoфарингитis, faringitis, aumento de las secreciones de la garganta, rinorrea	Disminución de la saturación de oxígeno	
Trastornos gastrointestinales	náuseas	Diarrea, vómito, dolor/malestar abdominal		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Acné, eritema, prurito, erupción, livedo reticularis	edema angioneurótico, urticaria	hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Molestia musculoesquelética, mialgias, dolor de espalda, dolor en las extremidades, edema periférico, artralgiyas, artritis	sensación de pesadez	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	

Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Escalofríos, fiebre, dolor y malestar, fatiga	Fatiga agravada, sensación de calor, sensación de frío, astenia, dolor en el pecho, opresión en el pecho, enfermedad parecida a la influenza, erupción en el sitio de la inyección, malestar general		

Las reacciones relacionadas con infusión en el escenario posterior a la comercialización pueden incluir eventos cardiacos como arritmias cardiacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmias), isquemia miocárdica e insuficiencia cardiaca en pacientes con enfermedad de Fabry que compromete las estructuras del corazón. La reacciones más frecuentes relacionadas con la infusión fueron leves e incluyeron escalofríos, fiebre, enrojecimiento, cefalea, náuseas, disnea, temblor y prurito. Los síntomas relacionados con la infusión también pueden incluir mareo, hiperhidrosis, hipotensión, tos, vómito y fatiga. Se ha informado de hipersensibilidad, incluida anafilaxia.

Pacientes con enfermedad renal:

Las reacciones medicamentosas adversas en pacientes con antecedentes de enfermedad renal en etapa terminal fueron similares a las informadas en la población general de pacientes.

Niños:

Las reacciones adversas notificadas en la población pediátrica (niños y adolescentes) fueron, en general, similares a las informadas en adultos. Sin embargo, las reacciones relacionadas con la infusión (pirexia, disnea, dolor en el pecho) y exacerbación del dolor se presentaron con más frecuencia.

Interacciones:

Replagal no debe ser administrado conjuntamente con cloroquina, amiodarona, benoquina o gentamicina porque estas sustancias tienen el potencial de inhibir la actividad intracelular de la α -galactosidasa.

Como la α -galactosidasa A, es ella misma una enzima, sería una candidata improbable para las interacciones medicamentosas mediadas por el citocromo P450. En los estudios clínicos los productos medicinales para el dolor neuropático (como carbamazepina, fenitoína y gabapentina) se administraron simultáneamente a la mayoría de los pacientes sin evidencia de interacción.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Replagal se administra en dosis de 0,2 mg/kg de peso corporal cada dos semanas en infusión intravenosa durante 40 minutos.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

No se han hecho estudios en pacientes con edades superiores a 65 años y en el presente no se puede recomendar ningún régimen de dosificación en estos pacientes por cuanto no se han establecido la seguridad y la eficacia..

Pacientes con deterioro de la función hepática

No se han realizado estudios en pacientes con deterioro de la función hepática.

Pacientes con deterioro de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

La presencia de daño renal extenso (TFGe <60 mL/min) puede limitar la respuesta renal a la terapia de reemplazo enzimático. Se dispone de datos limitados en pacientes sometidos a diálisis o post-trasplante renal; no se recomienda ajustar la dosis.

Población pediátrica :

Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia de Replagal en niños de 0 a 6 años. Los datos de que se dispone en la actualidad se describen en la sección 5.1 de la información para prescripción pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre posología.

En estudios clínicos en niños (7-18 años) que recibieron Replagal 0,2 mg/kg cada dos semanas no se encontraron problemas de seguridad inesperados.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario

Inserto versión 3 de fecha Agosto de 2014

-Información para prescribir Versión 3 de fecha Agosto de 2014

-Declaración sucinta Versión 2 de fecha Agosto de 2014

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

Composición: Cada mL de solución concentrada para infusión contiene agalsidasa alfa 1.0 mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Está indicado para la Terapia de reemplazo enzimático (TRE) a largo plazo en pacientes con enfermedad de Fabri.

Contraindicaciones: No use Replagal si es alérgico (hipersensible) a la Agalsidasa alfa o a cualquiera de los demás componentes de Replagal.

Precauciones y Advertencias:

Tenga especial cuidado con Replagal si nota cualquiera de estos efectos durante o después de la infusión, debe informar a su médico inmediatamente: o fiebre alta, escalofríos, sudoración, latido cardíaco rápido, o vómito, o aturdimiento, o urticaria, picazón o erupción, o hinchazón de las manos, de los pies, los tobillos, la cara, los labios, la boca o la garganta, que le puede provocar dificultad para tragar o para respirar.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones asociadas con la infusión, que se produjo en el 13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal en ensayos clínicos. La mayoría de las reacciones adversas fue de gravedad leve a moderada.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas evidenciadas en los 177 pacientes tratados con Replagal en ensayos clínicos, incluidos 21 pacientes con antecedentes de enfermedad renal en etapa terminal, 24 niños (de 7 a 17 años de edad) y 17 pacientes del sexo femenino, y de comunicaciones espontáneas después de la comercialización. La información se presenta por clase de sistema orgánico y por frecuencia (muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas clasificadas como de incidencia “desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)”, se derivan de comunicaciones espontáneas posteriores a la comercialización. Dentro de cada agrupación de frecuencia los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad. La aparición de un evento en un solo paciente se define como poco frecuente en vista del número de pacientes tratados. Un solo paciente puede ser afectado por varias reacciones adversas.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con la agalsidasa alfa:

Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos del metabolismo y nutrición		Edema periférico		
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	Mareo, disgeusia, dolor neuropático, temblor, hipersomnias, hipoestesia, parestesia	Parosmia	
Trastornos oculares		Reflejo corneal disminuido, lagrimeo aumentado		

Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Oído y laberinto trastornos		Tinnitus, tinnitus agravado		
Trastornos cardiacos		Taquicardia, palpitaciones		Arritmias cardiacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia miocárdica, insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	ruborización	Hipertensión		hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		tos, ronquera, sensación de opresión en la garganta, disnea, rinoфарингитis, faringitis, aumento de las secreciones de la garganta, rinorrea	Disminución de la saturación de oxígeno	
Trastornos gastrointestinales	náuseas	Diarrea, vómito, dolor/malestar abdominal		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Acné, eritema, prurito, erupción, livedo reticularis	edema angioneurótico, urticaria	hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Molestia musculoesquelética, mialgias, dolor de espalda, dolor en las extremidades, edema periférico, artralgias, artritis	sensación de pesadez	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	

Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Escalofríos, fiebre, dolor y malestar, fatiga	Fatiga agravada, sensación de calor, sensación de frío, astenia, dolor en el pecho, opresión en el pecho, enfermedad parecida a la influenza, erupción en el sitio de la inyección, malestar general		

Las reacciones relacionadas con infusión en el escenario posterior a la comercialización pueden incluir eventos cardíacos como arritmias cardíacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmias), isquemia miocárdica e insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad de Fabry que compromete las estructuras del corazón. Las reacciones más frecuentes relacionadas con la infusión fueron leves e incluyeron escalofríos, fiebre, enrojecimiento, cefalea, náuseas, disnea, temblor y prurito. Los síntomas relacionados con la infusión también pueden incluir mareo, hiperhidrosis, hipotensión, tos, vómito y fatiga. Se ha informado de hipersensibilidad, incluida anafilaxia.

Pacientes con enfermedad renal:

Las reacciones medicamentosas adversas en pacientes con antecedentes de enfermedad renal en etapa terminal fueron similares a las informadas en la población general de pacientes.

Niños:

Las reacciones adversas notificadas en la población pediátrica (niños y adolescentes) fueron, en general, similares a las informadas en adultos. Sin embargo, las reacciones relacionadas con la infusión (pirexia, disnea, dolor en el pecho) y exacerbación del dolor se presentaron con más frecuencia.

Interacciones:

Replagal no debe ser administrado conjuntamente con cloroquina, amiodarona, benoquina o gentamicina porque estas sustancias tienen el potencial de inhibir la actividad intracelular de la α -galactosidasa.

Como la α -galactosidasa A, es ella misma una enzima, sería una candidata improbable para las interacciones medicamentosas mediadas por el citocromo P450. En los estudios clínicos los productos medicinales para el dolor neuropático (como carbamazepina, fenitoína y gabapentina) se administraron simultáneamente a la mayoría de los pacientes sin evidencia de interacción.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Replagal se administra en dosis de 0,2 mg/kg de peso corporal cada dos semanas en infusión intravenosa durante 40 minutos.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

No se han hecho estudios en pacientes con edades superiores a 65 años y en el presente no se puede recomendar ningún régimen de dosificación en estos pacientes por cuanto no se han establecido la seguridad y la eficacia..

Pacientes con deterioro de la función hepática

No se han realizado estudios en pacientes con deterioro de la función hepática.

Pacientes con deterioro de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

La presencia de daño renal extenso (TFGe <60 mL/min) puede limitar la respuesta renal a la terapia de reemplazo enzimático. Se dispone de datos limitados en pacientes sometidos a diálisis o post-trasplante renal; no se recomienda ajustar la dosis.

Población pediátrica:

Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia de Replagal en niños de 0 a 6 años. No se puede hacer ninguna recomendación sobre posología.

En estudios clínicos en niños (7-18 años) que recibieron Replagal 0,2 mg/kg cada dos semanas no se encontraron problemas de seguridad inesperados.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión 3 de fecha Agosto de 2014, información para prescribir versión 3 de fecha Agosto de 2014 y declaración sucinta versión 2 de fecha Agosto de 2014

**3.1.3.2. BLASTOFERON 22 µg/vial
BLASTOFERON 44 µg//vial**

Expediente : 20100713
Radicado : 2015139624
Fecha : 20/06/2016
Interesado : Suiphar de Colombia S.A.
Fabricante : Biosidus S.A

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene:

Interferón beta 1a 22 µg (6 M UI)
Interferón beta 1a 22 µg 44 µg (12 M UI)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Blastoferon® está indicado para el tratamiento de pacientes con formas de esclerosis múltiple con recaídas para disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y demorar la progresión de la discapacidad física. No se ha establecido la eficacia del Blastoferon® en la esclerosis múltiple progresiva crónica.

Contraindicaciones: Blastoferon® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, a la albúmina humana, o a cualquier otro componente de la formulación.

Asimismo, está contraindicado en pacientes con depresión severa crónica y/o tendencias suicidas.

El inicio del tratamiento con Blastoferon® está contraindicado en pacientes embarazadas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Depresión:

El Interferón beta 1a deberá ser administrado con precaución en pacientes con depresión, una condición común en pacientes con esclerosis múltiple. Se han informado episodios de depresión, ideación suicida e intentos de suicidio con mayor frecuencia en pacientes que reciben preparados que contienen interferón, incluyendo el Interferón beta 1a. Debe advertirse a los pacientes que informen inmediatamente al médico tratante cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento con Blastoferon® en caso que un paciente desarrolle un estado depresivo.

Daño hepático:

Se ha informado un caso de insuficiencia hepática fulminante que demandó trasplante de hígado en un paciente que inició tratamiento con Interferón beta 1b que recibía en forma simultánea una medicación potencialmente hepatotóxica. Se ha reportado la disfunción hepática sintomática, que se presenta inicialmente bajo la forma de ictericia, como una complicación extremadamente poco frecuente del uso del Interferón beta 1a. La elevación asintomática de transaminasas hepáticas (particularmente ALT sérica) es común en pacientes que reciben tratamiento con interferón. El tratamiento con Interferón beta 1a debe iniciarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática activa, abuso de alcohol, ALT sérica aumentada (>2,5 veces el límite superior normal), o historia de enfermedad hepática significativa. Deberá considerarse una reducción de dosis si la ALT aumenta por encima de cinco veces el límite superior del valor normal. La dosis puede ser gradualmente re-escalada al normalizarse los niveles enzimáticos. Deberá interrumpirse el tratamiento con Blastoferon® si aparecen síntomas como ictericia u otro síntoma clínico de disfunción hepática.

Anafilaxis:

Se ha reportado la anafilaxis como una complicación poco frecuente asociada al uso del Interferón beta 1a. Otras reacciones alérgicas incluyeron *rash* cutáneo y urticaria, y han sido de leves a severas sin poder establecerse una relación clara con respecto a la dosis o duración del tratamiento. Luego del uso prolongado, se han producido varias reacciones alérgicas, algunas graves.

Albúmina humana:

Este producto contiene albúmina humana, un derivado de la sangre. En base a un relevamiento efectivo de los donantes, y del proceso de fabricación del producto, la presencia de albúmina trae aparejado un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. También se considera extremadamente remoto el riesgo teórico de contraer la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CDJ para la albúmina empleada en este producto.

Precauciones:

Generales:

Deberán tomarse precauciones cuando se administre Blastoferon[®] a pacientes con historia previa de convulsiones. Se han asociado episodios de convulsiones con el uso de los Interferones beta. No se ha establecido una relación entre episodios convulsivos y el uso de Blastoferon[®]. Algunos pacientes en tratamiento con interferón beta 1a han desarrollado leucopenia o agravamiento de anomalías tiroideas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves más frecuentemente comunicadas para los pacientes en tratamiento con Interferón beta 1a fueron los trastornos psiquiátricos, que incluyen depresión e ideación suicida o intento de suicidio. La incidencia de depresión de cualquier gravedad en ambos grupos (los tratados con Interferón beta 1a y en el grupo placebo) fue de aproximadamente 25%. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas fueron molestias en el sitio de inyección, síntomas de tipo gripal (cefalea, fatiga, fiebre, rigidez, dolor en el pecho, dolor de espalda, mialgias), dolor abdominal, depresión, elevación de enzimas hepáticas y anomalías hematológicas. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas que dieron lugar a intervención clínica (ej., interrupción en la administración de Interferón beta 1a, ajuste de dosis, o necesidad de medicación concomitante para tratar los síntomas de la reacción adversa) fueron dolor o lesión en el sitio de inyección, síntomas del tipo gripal, depresión y elevación de enzimas hepáticas.

En un estudio de tratamiento durante 2 años con interferón beta 1a, el mismo principio activo de Blastoferon, se detectaron lesiones descritas como necrosis en el sitio de inyección (1% con 22 µg 3 veces por semana y 3 % con 44 µg 3 veces por semana). Éstas presentaron una respuesta apropiada a tratamiento médico; 1 caso fue tratado con la interrupción transitoria del Interferón beta 1a, en tanto que los restantes continuaron sin modificación.

La tasa y descripción de las reacciones adversas asociadas con el Interferón beta 1a en pacientes con esclerosis múltiple recaída-remisión se han obtenido a partir de dos estudios publicados: uno controlado con placebo (n= 560) y otro controlado con

interferón beta 1b (n= 339) y de fuentes como el Formulario Nacional Británico (BNF). La mayoría de la población estudiada eran mujeres de raza blanca, entre 18 y 55 años. Estas tasas no son comparables en forma directa con las obtenidas en otros ensayos en esclerosis múltiple y pueden no ser representativas de lo observable en la práctica asistencial.

En esos ensayos se detectó la presencia de manifestaciones de tipo gripal y cefalea en más de la mitad de los pacientes, cansancio en alrededor del 40% de los pacientes y fiebre en casi el 30%; estas manifestaciones disminuyen durante el tratamiento. El evento más común fue la producción de irritación local en el sitio de inyección, que a lo largo de la duración de los estudios aparecieron en algún momento en alrededor del 90% de los casos. Entre un cuarto y un quinto de los pacientes tuvieron alguna anomalía en las pruebas de función hepática, como aumento de transaminasas. El BNF (septiembre de 2004) recomienda evitar el empleo de interferón beta en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Otras reacciones incluyen hipersensibilidad, con formación de anticuerpos, *rash* cutáneo, y, raramente, anafilaxia y urticaria, en ocasiones náuseas y vómitos, y disfunción tiroidea. Se ha registrado disminución en el recuento de leucocitos y plaquetas, y más raramente, anemia. Algunos pacientes en los ensayos clínicos mencionados presentaron somnolencia; por su parte el BNF menciona cambios en la personalidad y el humor, confusión y convulsiones, y en algunos casos, ideación e intentos suicidas.

Los pacientes con enfermedad cardíaca, como angina, falla cardíaca congestiva o arritmia, deben ser rigurosamente monitoreados durante el inicio de la terapia con Interferón beta 1a.

El síndrome pseudogripal podría ser experimentado con mayor molestia en pacientes cardíacos tratados con Interferón beta 1a.

Microangiopatía trombótica (MAT): Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos con interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en diferentes momentos del tratamiento y pueden ocurrir transcurridas varias semanas o años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las manifestaciones clínicas incipientes incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento de plaquetas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero debido a la hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, la LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerar recambio plasmático) y se recomienda suspender inmediatamente Blastoférón.

Interacciones:

No se han efectuado estudios formales de interacción de medicamentos con Blastoferon[®]. Debido al potencial del Interferón beta 1a para causar neutropenia y linfopenia, deberá realizarse un adecuado control de los pacientes en tratamiento con Blastoferon[®] en combinación con agentes mielosupresores

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Blastoferon[®] es de 44 µg por inyección subcutánea tres veces por semana. De ser posible, Blastoferon[®] deberá administrarse a la misma hora (preferentemente a última hora de la tarde o noche) en los mismos tres días de la semana (ej. Lunes, Miércoles y Viernes), debiendo transcurrir un lapso de al menos 48 horas entre aplicaciones. Generalmente, los pacientes deben comenzar con una dosis de 8,8 µg subcutánea 3 veces por semana y aumentar paulatinamente en un período de 4 semanas hasta alcanzar la dosis de 44 µg 3 veces por semana. Luego de la administración de cada dosis, el producto residual de la jeringa deberá descartarse en forma segura y adecuada.

En base a los ensayos mencionados, se propone iniciar el tratamiento con una dosis de 8,8 µg (0,2 mL de Blastoferon[®] 22 µg), tres veces por semana durante 2 semanas, aumentando luego a 22 µg (0,5 ml de Blastoferon[®] 22 µg) tres veces por semana durante las dos semanas siguientes y alcanzando la dosis plena de 44 µg (0,5 ml de Blastoferon[®] 44 µg) tres veces por semana a partir de la quinta semana.

En caso de producirse leucopenia o alteración de la función hepática determinada por pruebas de laboratorio, puede ser necesaria una reducción de dosis del 20 al 50% hasta que la toxicidad se haya resuelto.

Blastoferon[®] deberá usarse bajo la supervisión de un médico. Se recomienda que los médicos o personal médico calificado entrenen a los pacientes sobre la técnica adecuada de autoinyección subcutánea usando la jeringa prellenada. Deberá advertirse a los pacientes que roten los sitios de inyección subcutánea. El uso concurrente de analgésicos y/o antipiréticos puede ayudar a disminuir los síntomas de tipo gripal durante los días de tratamiento. Antes de ser administrado, deberá efectuarse una inspección visual de Blastoferon[®] para comprobar la ausencia de partículas visibles o eventual decoloración.

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. 2016003448 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2015139624

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.

3.1.3.3. SOLIQUA®

Expediente : 20111469
 Radicado : 2016086732
 Fecha : 28/06/2016
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
 Fabricante : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Composición:

Insulina Glargina 100 U/mL + Lixisenatida 50 µg/mL
 Insulina Glargina 100 U/mL + Lixisenatida 33 µg/mL

Forma farmacéutica: Solución estéril

Indicaciones: Soliqua® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico cuando los medicamentos hipoglucemiantes orales solos o combinados con insulina basal, o insulina basal sola, no proporcionan el control glucémico adecuado.

Contraindicaciones: Soliqua® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a lixisenatida, insulina glargina o a cualquiera de los ingredientes inactivos en la formulación.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

1 Uso de Soliqua®

Soliqua® no se deberá utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

No se ha estudiado el cambio de agonista del receptor de GLP-1.

Soliqua[®] no se ha estudiado en combinación con inhibidores de DPP-4, sulfonilureas, glinidas, pioglitazona, e inhibidores de SGLT-2.

2 Riesgo de pancreatitis

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender Soliqua[®]; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar Soliqua[®]. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Precauciones:

1 Hipoglucemia

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con Soliqua[®]. Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de Soliqua[®] es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen:

- Cambio en el área de inyección
- Mejor sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés)
- Actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada.
- Enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Comidas omitidas
- Consumo de alcohol
- Ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)
- Tratamiento concomitante con otros productos medicinales.

La dosis de Soliqua[®] se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente.

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

2 Uso en pacientes con gastroparesia grave

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. Soliqua[®] no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Soliqua[®] en estos pacientes.

3 Daño renal

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad.

4 Productos medicinales concomitantes

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. Soliqua® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha (vea la sección 7.2 Interacciones-Lixisenatida).

5 Deshidratación

Se deberá advertir a los pacientes tratados con Soliqua® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

6 Formación de anticuerpos

La administración de Soliqua® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de Soliqua® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

Embarazo:

No hay datos clínicos sobre los embarazos expuestos de los estudios clínicos controlados con el uso de Soliqua®, insulina glargina o lixisenatida.

Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Soliqua® no se deberá utilizar durante el embarazo.

Si una paciente desea embarazarse, o si ocurre el embarazo, se deberá suspender Soliqua®.

Los estudios de animales con lixisenatida o insulina glargina, no indican efectos directos nocivos en el embarazo.

Insulina glargina:

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1000 desenlaces de embarazos) con insulina glargina no indican efectos adversos específicos de insulina glargina en el embarazo ni malformaciones específicas, o toxicidad del feto o neonatal con insulina glargina. Los datos de animales no indican toxicidad reproductiva con insulina glargina.

Lixisenatida:

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Fertilidad:

Los estudios en animales con lixisenatida o insulina glargina no indican efectos negativos directos respecto a la fertilidad.

Lactancia:

Se desconoce si Soliqua[®] se excreta en la leche humana. Debido a la falta de experiencia, Soliqua[®] no se deberá utilizar durante la lactancia.

No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en los recién nacidos/bebés amamantados ya que la insulina glargina, como péptido, se digiere en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

Conducción de un vehículo o realización de otras tareas peligrosas:

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar se puede deteriorar como resultado de, por ejemplo, la hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como resultado del deterioro visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de importancia especial (p. ej., conducir un auto u operar maquinaria).

Se deberá advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras manejan. Esto es particularmente importante en aquellos en los que el conocimiento reducido o la falta de este sobre los síntomas de alerta de hipoglucemia, o que tengan episodios frecuentes de hipoglucemia. Se deberá tener prudencia al conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

Se utiliza siguiente calificación de frecuencia del CIOMS, cuando aplique:

Muy comunes $\geq 10\%$; comunes ≥ 1 y $< 10\%$; poco comunes $\geq 0,1$ y $< 1\%$; raros $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy raros $< 0,01\%$; se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles).

Insulina glargina y lixisenatida:

Resumen del perfil de seguridad:

Los estudios clínicos fase 3 de Soliqua[®] incluyeron 834 pacientes tratados con SOLIQUA[®].

Las reacciones adversas no deseables reportadas con mayor frecuencia con SOLIQUA[®] fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales (vea la sección «Descripción de las reacciones adversas seleccionadas siguientes»).

Lista tabulada de reacciones adversas:

Clase de sistemas y órganos	Frecuencia de la incidencia		
	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones			Nasofaringitis Infección de vías respiratorias superiores
Trastornos del sistema inmune			Urticaria
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Hipoglucemia		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo	Cefalea
Trastornos gastrointestinales		Náusea Diarrea Vómito	Dispepsia Dolor abdominal
Trastornos generales y molestias en el sitio de administración			Fatiga Reacciones en el sitio de inyección

Hipoglucemia:

Los ataques graves de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden producir daño neurológico. Los episodios prolongados o graves de hipoglucemia pueden ser de riesgo para la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, entre mayor y más rápida sea la disminución de glucosa en sangre, más notable es el fenómeno de contrarregulación y de sus síntomas.

Reacciones adversas sintomáticas o graves documentadas de hipoglucemia

	Pacientes sin tratamiento previo con insulina			Cambio de insulina basal	
	SOLIQUA®	Insulina glargina	Lixisenatida	SOLIQUA®	Insulina glargina
N	469	467	233	365	365
Hipoglucemia sintomática documentada*					
Pacientes con evento, n (%)	120 (25,6 %)	110 (23,6 %)	15 (6,4 %)	146 (40,0)	155 (42,5)
Eventos por paciente - año, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22
Hipoglucemia grave**					
Eventos por paciente - año, n	0	< 0,01	0	0,02	< 0,01

** La hipoglucemia sintomática documentada fue un evento en el que los síntomas típicos de hipoglucemia estuvieron acompañados de una concentración medida de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L).

** La hipoglucemia sintomática grave fue un evento que requirió de la ayuda de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón, u otras acciones de resucitación.

Trastornos gastrointestinales:

Las reacciones gastrointestinales adversas (náusea, vómito y diarrea) fueron reacciones adversas reportadas con frecuencia durante el período de tratamiento. En pacientes tratados con Soliqua[®], la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 8,4 %, 2,2 % y 2,2 %, respectivamente. Las reacciones gastrointestinales adversas fueron en su mayoría de naturaleza leve y transitoria. En los pacientes tratados con lixisenatida, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 22,3 %, 3% y 3,9 %, respectivamente.

Lipodistrofia:

La administración subcutánea de productos inyectables que contienen insulina podría resultar en lipoatrofia (depresión en la piel) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido) en el sitio de inyección. Los sitios de inyección se deberán rotar en la misma región (abdomen, muslos o deltoides) de una inyección a la otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

Trastornos del sistema inmune:

Se han reportado reacciones alérgicas (urticaria) posiblemente relacionadas con Soliqua[®] en el 0,3 % de los pacientes. Se han reportado de casos de reacción alérgica generaliza, incluida reacción anafiláctica y angioedema durante el uso de insulina glargina y lixisenatida comercializadas.

Reacciones en el sitio de inyección

Algunos pacientes con terapia de insulina, incluyendo Soliqua[®], han experimentado eritema, edema local y prurito en el lugar de aplicación de la inyección. Estas condiciones normalmente fueron autolimitantes.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Soliqua[®].

Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de Soliqua[®].

1. Insulina glargina

Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de insulina y particularmente de la monitorización estrecha.

Los siguientes son ejemplos de las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante en sangre y la susceptibilidad a la hipoglucemia:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inhibidores de la MAO; pentoxifilina; propoxifeno; y antibióticos sulfonamidas. Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante en sangre: corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina, salbutamol, y terbutalina); glucagón; isoniazida; derivados de fenotiazina; somatropina; hormonas tiroideas; estrógenos, progestágenos (p. ej., anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej., olanzapina y clozapina).

Los bloqueadores beta, clonidina, sales de litio y alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante en sangre de insulina. Pentamidina puede provocar hipoglucemia, que en ocasiones puede ser seguida por hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de productos medicinales simpaticolíticos tales como bloqueadores beta, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de la contrarregulación adrenérgica se pueden reducir o estar ausentes.

2 Lixisenatida

Lixisenatida es un péptido y no lo metaboliza el citocromo P450. En los estudios in vitro, lixisenatida no afectó la capacidad de las isoenzimas del citocromo P450 ni de los transportadores analizados.

Efecto del vaciamiento gástrico en los medicamentos orales

Lixisenatida retrasa el vaciamiento gástrico que puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Utilice con precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos orales con una proporción terapéutica estrecha o que requieran de la monitorización clínica cuidadosa. Si tales medicamentos se administran con alimentos, se debe alertar a los pacientes que los tomen con alguna comida o colación cuando no se administre lixisenatida.

Los medicamentos orales que son particularmente dependientes en concentraciones umbrales para eficacia, tales como antibióticos, se deberán administrar al menos 1 hora antes u 11 horas después de la inyección de Soliqua[®].

Paracetamol (acetaminofén)

Se utilizó como producto medicinal modelo para evaluar el efecto de lixisenatida en el vaciamiento gástrico. Lixisenatida 10 mcg no cambió la exposición total (AUC) de acetaminofén después de la administración de una dosis única de acetaminofén 1000 mg, ya sea antes o después de lixisenatida. No se observaron efectos en la $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$ de acetaminofén cuando se administró acetaminofén una hora antes de lixisenatida. Cuando se administra 1 a 4 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la $C_{m\acute{a}x}$ de acetaminofén disminuyó en 29 % y 31 %, respectivamente, y la mediana de $t_{m\acute{a}x}$ se retrasó en 2,0 y 1,75 horas, respectivamente. Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de la dosis de acetaminofén.

Anticonceptivos orales:

Después de la administración de una dosis única de algún producto anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 hora antes u 11 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la $C_{máx}$, AUC, $t_{1/2}$ y $t_{máx}$ de etinilestradiol y levonorgestrel no cambiaron.

La administración del anticonceptivo oral 1 o 4 horas después de lixisenatida no afectó el AUC ni la $t_{1/2}$ de etinilestradiol y levonorgestrel, mientras que la $C_{máx}$ de etinilestradiol disminuyó en 52 % y 39 %, respectivamente, y la $C_{máx}$ de levonorgestrel disminuyó en 46 % y 20 %, respectivamente, y la mediana de la $t_{máx}$ se retrasó en 1 a 3 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de los anticonceptivos orales. Se recomienda administrar los anticonceptivos orales al menos 1 hora antes o al menos 11 horas después de la administración de Soliqua[®].

Atorvastatina:

Cuando lixisenatida 20 mcg y atorvastatina 40 mg se administraron de forma concomitante en la mañana por 6 días, no se afectó la exposición de atorvastatina, aunque la $C_{máx}$ se disminuyó en 31 % y la $t_{máx}$ se retrasó en 3,25 horas. No se observó tal incremento para la $t_{máx}$ cuando se administró atorvastatina en la noche y lixisenatida en la mañana, pero el AUC y la $C_{máx}$ de atorvastatina aumentaron en 27 % y 66 %, respectivamente.

Estos cambios no son clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se requiere del ajuste de la dosis para atorvastatina cuando se administra de forma concomitante con Soliqua[®]. No obstante, debido al retraso en la $t_{máx}$, se deberá alertar a los pacientes que tomen atorvastatina que tomen atorvastatina al menos 1 hora antes u 11 horas después de la administración de Soliqua[®].

Warfarina y otros derivados de cumarina:

Después de la administración concomitante de warfarina 25 mg con la administración repetida de lixisenatida 20 mcg, no hubo efectos en el AUC ni en la proporción normalizado internacional (INR), aunque la $C_{máx}$ se redujo en 19 % y la $t_{máx}$ se retrasó 7 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis para warfarina cuando se administra con Soliqua[®].

Digoxina

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y de digoxina 0,25 mg en estado de equilibrio, el AUC de digoxina no fue afectada. La $t_{máx}$ de digoxina se retrasó 1,5 horas y la $C_{máx}$ se redujo en 26 %.

Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de dosis para digoxina cuando se administra de forma concomitante con Soliqua[®].

Ramipril:

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y ramipril 5 mg durante 6 días, el AUC de ramipril incrementó en 21 %, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en 63 %. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo (ramiprilat) no fueron afectados. La $t_{m\acute{a}x}$ de ramipril y de ramiprilat se retrasó en aproximadamente 2,5 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de ramipril cuando se administre de forma concomitante con Soliqua[®].

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Soliqua[®] es titulable y se encuentra disponible en dos plumas/lapiceras, que brindan diferentes opciones de dosificación. La diferenciación entre las concentraciones de las plumas/lapiceras se basa en el rango de dosis de la pluma/lapicera:

- Soliqua[®] 100 unidades/ml y 50 mcg/ml: pluma/lapicera de 10 - 40
 - 1 unidad de Soliqua[®] contiene una unidad de insulina glargina y 0,5 mcg de lixisenatida.
 - Permite dosis diarias entre 10 y 40 unidades de Soliqua[®] (10 a 40 unidades de insulina glargina en combinación con 5 a 20 mcg de lixisenatida).
- Soliqua[®] 100 unidades/ml y 33 mcg/ml: pluma/lapicera de 30 - 60
 - 1 unidad de Soliqua[®] contiene 1 unidad de insulina glargina y 0,33 mcg de lixisenatida.
 - Permite dosis diarias entre 30 y 60 unidades de Soliqua[®] (30 a 60 unidades de insulina glargina/10 a 20 mcg de lixisenatida).

Para evitar errores en la medicación, asegúrese de que la pluma/lapicera correcta de Soliqua[®], pluma/lapicera de (10 - 40) o pluma/lapicera de (30 - 60) se indique en la fórmula médica. La dosis diaria máxima de Soliqua[®] es de 60 unidades de Soliqua[®] (60 unidades de insulina glargina y 20mcg de lixisenatida).

Soliqua[®] se deberá administrar por vía subcutánea una vez al día durante la hora previa a cualquier comida. Es preferible que la inyección prandial de Soliqua[®] se realice antes de la misma comida diaria, cuando se haya elegido la comida más conveniente. Si se omite la dosis de Soliqua[®], se deberá inyectar dentro de la hora previa a la próxima comida.

La dosis de Soliqua[®] se debe individualizar con base en la respuesta clínica y se titula con base en la necesidad de insulina del paciente. La dosis de lixisenatida se incrementa o se reduce junto con la dosis de insulina glargina y también depende de qué pluma/lapicera se utilice.

El ajuste de la dosis de Soliqua[®] en los pacientes debe hacerse bajo supervisión médica y con la monitorización adecuada de la glucosa.

1 Inicio de Soliqua®

Dosis de inicio de Soliqua®

La dosis de inicio de Soliqua® se selecciona con base en el tratamiento previo contra la diabetes y a fin de no exceder la dosis de inicio recomendada de lixisenatida de 10 mcg:

Dosis de inicio de SOLIQUA®

		Tratamiento previo			
		Medicamentos orales antidiabéticos (pacientes sin tratamiento previo con insulina)	Insulina glargina (U100)** < 20 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 20 a < 30 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 30 a ≤ 60 unidades
Dosis de inicio y pluma/lapicera	SOLIQUA® pluma/lapicera (10 - 40)	10 unidades (10 unidades/ 5 mcg)*	20 unidades (20 unidades/ 10 mcg)*		
	SOLIQUA® pluma/lapicera (30 - 60)			30 unidades (30 unidades/ 10 mcg)*	

* Unidades de insulina glargina (100 unidades/mL)/mcg de lixisenatida

** Si se tomó alguna insulina basal diferente:

- Para la insulina basal dos veces al día o Insulina Glargina U300 - Toujeo®, la dosis total diaria que previamente se tomó se deberá reducir en 20 % para elegir la dosis de inicio de SOLIQUA®.
- Para cualquier otra insulina basal en una dosis única al día, se deberá aplicar la misma regla que para la insulina glargina (U100).

2 Titulación de la dosis de Soliqua®

Soliqua® se administrará de acuerdo a las necesidades individuales de insulina del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante el ajuste de dosis basado en la monitorización de la glucosa en plasma en ayunas. (Vea la sección 15.2 Eficacia Clínica / Estudios Clínicos).

Se recomienda la monitorización estrecha de glucosa durante el inicio y en las siguientes semanas.

- Si el paciente comienza con la pluma/lapicera de 10 - 40 de Soliqua®, la dosis se puede titular hasta 40 unidades diarias con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 40 unidades/día cambie a la pluma/lapicera de 30 – 60 de Soliqua®.
- Si el paciente comienza con la pluma/lapicera de 30 – 60 de Soliqua® la dosis se puede titular hasta 60 unidades diarias con esta pluma/lapicera.
- Para las dosis totales diarias > 60 unidades/día, no utilice Soliqua®.

4 Administración

La administración es una inyección subcutánea en el abdomen, deltoides, o muslo. La velocidad de absorción, y por consecuencia el inicio de la duración de acción, pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables tales como, estrés, enfermedad intercurrente, o cambios en los medicamentos administrados de forma concomitante o régimen alimenticio.

Los sitios de inyección se deberán rotar dentro de la misma región (abdomen, muslo o deltoides) de una inyección a otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

5 Poblaciones Especiales:

Niños:

La seguridad y la eficacia de Soliqua[®] en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad no se ha establecido.

Ancianos (≥ 65 años de edad)

Soliqua[®] se puede utilizar en pacientes ancianos. La dosis se deberá ajustar de forma individual, con base en la monitorización de glucosa. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

Daño hepático:

El efecto del daño hepático en la farmacocinética de Soliqua[®] no se ha estudiado. Lixisenatida se depura principalmente a través del riñón, no se espera que la disfunción hepática afecte la farmacocinética de lixisenatida. En pacientes con daño hepático, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la disminución en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para Soliqua[®] en pacientes con daño hepático.

Daño renal:

No hay experiencia terapéutica con el uso de lixisenatida en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por lo tanto, no se recomienda usar lixisenatida en estas poblaciones. En pacientes con deterioro renal, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la reducción en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la moni.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto versión Insulin glargine + Lixisenatide - CCDSV1.0LRC-11-February-2016. Revision May 2016
- Información para prescribir Insulin glargine + Lixisenatide - CCDS V1.0 LRC-11-February-2016. Revision May 2016
- Instructivos de uso Insulin glargine+Lixisenatide SoloStar-CCDM-v1-LRC-01-Feb-2016 .doc. Revisión fecha: Mayo 2016

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.

3.1.3.4. BCG MEDAC

Expediente : 20104154
 Radicado : 2015171617
 Fecha : 21/06/2016
 Interesado : Global Service Pharmaceutical S.A.S
 Fabricante : Bilthoven Biologicals B.V

Composición:

Cada vial contiene:

Ingrediente activo	Cantidad
Bacillus Calmette Guérin, cepa RIVM originaria de la cepa Pasteur 1173 P2	2 x 10 ⁸ a 3 x 10 ⁹ partículas cultivables

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para suspensión de uso intravesical

Indicaciones:

Tratamiento para el carcinoma urotelial de la vejiga no invasivo:

- Tratamiento curativo del carcinoma in situ
- Tratamiento profiláctico de recurrencia de:
 - carcinoma urotelial limitado a la mucosa
 - En fase TA G1 – G2 si el tumor es multifocal y/o recurrente

- En fase TA G3
 - carcinoma urotelial en lámina propia pero no en la muscular de la vejiga (T1)
carcinoma in situ

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.
- BCG-medac no debe ser usado en pacientes inmunosuprimidos o en personas con deficiencias inmunes congénitas o adquiridas, ya sea por enfermedades concurrentes (ej: serología VIH positiva, leucemia, linfoma), terapia contra el cáncer (ej: medicamentos citostáticos, radiación) o terapia inmunosupresora (ej: corticoesteroides).
- BCG-medac no debe ser administrado en personas con tuberculosis activa. El riesgo de la tuberculosis activa debe ser reglamentado con una anamnesis adecuada y si está indicado, por la pruebas diagnósticas de acuerdo a las directrices locales.
- Historia pasada de radioterapia de la vejiga.
- El tratamiento con BCG-medac está contraindicado en mujeres durante la lactancia.
- BCG-medac no debe ser instilado antes de 2 o 3 semanas después de terminado el tratamiento con resección transuretral, una biopsia a la vejiga o una cateterización traumática.
- Perforación de la vejiga.
- Infección aguda del tracto urinario.

Precauciones y advertencias:

BCG-medac no debe ser usado para administración subcutánea, intradérmica, intramuscular o intravenosa ni tampoco para vacunación.

Número de instilaciones de BCG:

Los efectos colaterales del tratamiento de BCG son frecuentes pero generalmente son ligeros y pasajeros. Las reacciones adversas generalmente incrementan con el número de instilaciones de BCG.

Infección sistémica severa por BCG/ reacción:

Las infecciones sistémicas por BCG/ reacciones han sido raramente reportadas y se describen como fiebre $>39.5^{\circ}\text{C}$ durante por lo menos 12 horas, fiebre $>38.5^{\circ}\text{C}$ durante por lo menos 48 horas, neumonía miliar, hepatitis granulomatosa, anormalidades en las pruebas de función hepática, disfunción orgánica (diferente a la del tracto

genitourinario) con inflamación granulomatosa con la biopsia, Síndrome de Reiter. La posibilidad de infecciones sistémicas severas por BCG debe ser considerada antes de iniciar la terapia.

Una instilación traumática puede promover eventos septicémicos de BCG con un posible shock séptico y potenciales fatalidades.

La infección en el tracto urinario debe descartarse antes de cada instilación de BCG en la vejiga (la inflamación de la membrana mucosa de la vejiga puede incrementar el riesgo de una diseminación hematológica de BCG). Si hay diagnóstico de infección en el tracto urinario, la terapia debe ser interrumpida hasta que el uroanálisis se normalice y se complete el tratamiento con antibióticos.

Se ha reportado infección en implantes e injertos en pacientes con, por ejemplo, aneurisma o prótesis.

Persistencia de BCG:

Ha habido un solo caso reportado en donde se encontró la persistencia bacteriana BCG en el tracto urinario por más de 16 meses.

Fiebre o hematuria macroscópica:

El tratamiento debe ser pospuesto hasta la resolución de la fiebre concurrente o la hematuria macroscópica.

Baja capacidad de la vejiga:

El riesgo de una contractura de la vejiga se incrementa en pacientes con vejiga de baja capacidad.

HLA-B27:

Los pacientes con HLA-B27 positivo pueden tener un incremento en la ocurrencia de artritis reactiva o del Síndrome de Reiter.

Precauciones de manejo:

BCG-medac no debe ser manejado ya sea en la misma habitación o por el mismo personal que prepara medicamentos citotóxicos para administración intravenosa. BCG-medac no debe ser manejado por una persona que presente una inmunodeficiencia bien conocida. Un contacto de BCG-medac con piel y la mucosa debe ser evitado. La contaminación puede conllevar a una reacción de hipersensibilidad o infección del área involucrada.

Pacientes con inmunodeficiencia:

Pacientes con inmunodeficiencia bien conocida deben evitar el contacto con pacientes que estén en tratamiento con BCG.

Pruebas cutáneas de tuberculina:

El tratamiento intravesical con BCG-medac puede inducir sensibilidad a la tuberculina y complicar una interpretación subsecuente de la prueba subcutánea de tuberculina para un diagnóstico de infección micobacteriana. Por lo tanto, la reactividad a la tuberculina debe ser medida antes de la administración de BCG-medac.

Embarazo:

El uso de BCG-medac no está recomendado durante el embarazo

Transmisión sexual:

La transmisión sexual de BCG no ha sido reportada aun, pero se recomienda usar un condón durante el acto sexual durante una semana después de la terapia para BCG.

Higiene general:

Se recomienda lavar muy bien las manos y el área genital después de la micción. Esto aplica especialmente para las primeras micciones después de la instilación de BCG. Si las heridas de la piel se contaminan, recomendamos el uso de un desinfectante adecuado.

Derrames de BCG-medac:

El derrame de la solución de BCG-medac debe ser tratado con un desinfectante con actividad probada contra micobacterias. Los derrames sobre la piel deben ser tratados con un desinfectante adecuado.

Reacciones adversas:

Dentro de cada frecuencia de agrupación, los efectos no deseados están presentes en orden descendente de complejidad.

Sistema órgano-clase	Frecuencia y efectos no deseados
Infecciones e infestaciones	<p><u>Muy común (>1/10):</u></p> <p>Cistitis y reacciones inflamatorias (granulomatosis) de la vejiga</p> <p><u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u></p> <p>Infección del tracto urinario, orquitis, reacción/infección sistémica severa BCG, sepsis por BCG, pneumonitis miliar, abscesos en piel, Síndrome de Reiter (conjuntivitis, oligoartritis)</p>

	<p>asimétrica y cistitis).</p> <p><u>Raro (>1/10.000, <1/1.000):</u></p> <p>Infección vascular (ej: aneurisma infectado), absceso renal.</p> <p><u>Muy raro (<1/10.000):</u></p> <p>Infección con BCG en implantes y tejidos circundantes (ej: infección del implante de la aorta, desfibrilador cardiaco, artroplastia de rodilla o cadera), linfadenitis cervical, infección de nódulos linfáticos regionales, osteomielitis, infección de la médula ósea, absceso del psoas, infección del glande del pene, orquitis o epididimitis resistente a la terapia anti tuberculosis.</p>
Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático	<p><u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u></p> <p>Citopenia, anemia</p>
Desórdenes del sistema inmune	<p><u>Muy común (>1/10):</u></p> <p>Reacciones sistémicas transitorias a BCG (fiebre <38.5°C, síntomas parecidos a los de la gripa incluyendo malestar, fiebre, escalofríos, incomodidad general)</p> <p><u>Muy raro (<1/10.000):</u></p> <p>Reacción de hipersensibilidad (ej: edema de los párpados, tos)</p>
Desórdenes en los ojos	<p><u>Muy raro (<1/10.000):</u></p> <p>Corioretinitis, conjuntivitis, uveítis</p>
Desórdenes vasculares	<p><u>Muy raro (<1/10.000):</u></p> <p>Fístula vascular</p>

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Granuloma pulmonar
Desórdenes gastrointestinales	<u>Muy común (>1/10):</u> Náuseas <u>Muy raro (<1/10.000):</u> Vómito, fístula intestinal, peritonitis
Desórdenes hepatobiliares	<u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Hepatitis
Desórdenes de piel y tejido subcutáneo	<u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Brotes en la piel
Desórdenes musculares y tejido conectivo	<u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Artritis y artralgia
Desórdenes renales y urinarios	<u>Muy común (>1/10):</u> Orina frecuente con dolor e incomodidad <u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Hematuria macroscópica, retracción de la vejiga, obstrucción urinaria, contracción de la vejiga.
Desórdenes del sistema reproductivo y del pecho	<u>Muy común (>1/10):</u> Prostatitis granulomatosa asintomática <u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Epididimitis, prostatitis granulomatosa

	<p>asintomática</p> <p><u>No conocido (no puede ser estimado con los datos disponibles):</u></p> <p>Desórdenes genitales (ej: dolor vaginal, dispareunia)</p>
Desórdenes generales y del sitio de administración	<p><u>Común (>1/100, <1/10):</u></p> <p>Fiebre >38.5°C</p> <p><u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u></p> <p>Hipotensión</p>

Los efectos colaterales del tratamiento con BCG son frecuentes pero generalmente son ligeros y transitorios. Las reacciones adversas usualmente incrementan con el número de instilaciones de BCG.

En casos poco comunes puede presentarse artralgia/artritis, brotes en la piel. En la mayoría de los casos, la artritis, artralgia y brotes en la piel, se pueden atribuir a reacciones de hipersensibilidad de los pacientes a BCG. En algunos casos puede ser necesario suspender la administración de BCG-medac.

Reacciones adversas locales:

Incomodidad y dolor al orinar y ganas de orinar frecuentes ocurren en hasta el 90% de los pacientes. La cistitis y la reacción inflamatoria (granulomata) puede ser parte esencial de la actividad antitumoral. Efectos colaterales locales posteriores que son observados en raras ocasiones son: hematuria macroscópica, infección del tracto urinario, retracción de la vejiga, obstrucción urinaria, contracción de la vejiga, prostatitis granulomatosa sintomática, orquitis y epididimitis. El absceso renal es raramente observado. Incluso, los desórdenes genitales (ej: dolor en la vagina, disparenuria) pueden ocurrir con una frecuencia desconocida.

Reacciones sistémicas transitorias a BCG:

Un bajo grado de fiebre, síntomas de gripa y malestar general pueden presentarse. Esos síntomas generalmente duran entre 24 y 48 horas y deben ser manejados con un tratamiento sintomático estándar. Estas reacciones son síntoma del inicio de una reacción inmune. Todos los pacientes recibiendo el producto deben ser monitoreados de cerca, advertidos sobre la importancia de reportar todas las incidencias de fiebre y otros eventos que no involucren el tracto urinario.

Reacciones adversas sistémicas severas/ infecciones:

Las reacciones adversas sistémicas severas / infecciones se definen como: Fiebre >39.5°C durante por lo menos 12 horas, fiebre >38.5°C durante por lo menos 48 horas, neumonía miliar debido a BCG, hepatitis granulomatosa, anomalías en las pruebas de función hepática, disfunción orgánica (diferente al tracto genitourinario) con inflamación en la biopsia, Síndrome de Reiter. La reacción/infección sistémica por BCG puede conllevar a sepsis por BCG que es una situación que pone la vida en peligro.

Interacciones:

Las bacterias BCG son sensibles a los medicamentos contra la tuberculosis (ej: etambutol, estreptomina, ácido p-aminosalicílico (PAS), isoniazida (INH) y rifampicina), antibióticos, antisépticos y lubricantes. Se ha descrito resistencia contra las pirazinamidas y cicloserina.

Durante la terapia de instilación de BCG, se debe evitar la administración simultánea de agentes antituberculosos y antibióticos tales como las fluoroquinolonas, doxiciclina o gentamicina debido a que BCG es sensible a estos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

El contenido de un vial es requerido para una instilación de la vejiga.

Duración:

Carcinoma in situ:

Un esquema de tratamiento estándar consiste de una instilación intravesical de BCG-medac por semana durante 6 semanas consecutivas como terapia de inducción. El tratamiento con BCG no debe comenzar antes de 2 a 3 semanas después del tratamiento de resección transuretral (RTU). Después de un tiempo libre de tratamiento de 4 semanas, la administración intravesical debe continuar usando una terapia de mantenimiento durante por lo menos un año. Los esquemas del tratamiento de mantenimiento se describen a continuación:

Terapia de inducción (tratamiento profiláctico de recurrencia):

La terapia con BCG debe iniciar 2 a 3 semanas después de la RTU o la biopsia de vejiga y sin cateterización traumática, y debe repetirse semanalmente durante 6 semanas. En tumores de riesgo intermedio y alto esto debe ser seguido con una terapia de mantenimiento.

Terapia de mantenimiento:

Un esquema consiste en una terapia de 12 meses con tratamiento con intervalos mensuales. Otro esquema de mantenimiento consiste en 3 instilaciones semanales con intervalos semanales en el mes 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36. En este esquema un total de 27 instilaciones son administradas en un periodo de 3 años.

Los esquemas de tratamiento específicos con diferentes cepas de BCG, han sido evaluados en estudios clínicos realizados en un gran número de pacientes. Actualmente no es posible establecer cuál de estos dos regímenes es superior al otro.

Administración:

BCG-medac debe ser administrado en condiciones requeridas para la endoscopia intravesical.

El paciente no debe beber nada durante las 4 horas anteriores antes de la instilación y hasta dos horas después de la instilación. La vejiga debe estar desocupada antes de la instilación de BCG. BCG-medac es introducido en la vejiga por medio de un catéter y a baja presión. La suspensión de BCG-medac debe permanecer por 2 horas si es posible. Durante este periodo de tiempo, BCG-medac debe tener contacto suficiente con toda la superficie de la mucosa de la vejiga. Por lo tanto, el paciente debe moverse lo más posible. Después de dos horas, el paciente debe vaciar la suspensión instilada preferiblemente en posición sentada.

En caso de que no haya una contraindicación médica específica, se recomienda una hiperhidratación al paciente 48 horas antes de cada instilación.

BCG-medac no debe ser usado en niños ya que la seguridad y la eficacia no han sido establecidas. No hay instrucciones de uso especiales para los adultos mayores

Vía de administración: Intravesical

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. 2016004891 generado por concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.3.1., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene:

Ingrediente activo	Cantidad
Bacillus Calmette Guérin, cepa RIVM originaria de la cepa Pasteur 1173 P2	2 x 10 ⁸ a 3 x 10 ⁹ partículas cultivables

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para suspensión de uso intravesical

Indicaciones:

Tratamiento para el carcinoma urotelial de la vejiga no invasivo:

- Tratamiento curativo del carcinoma in situ
 - Tratamiento profiláctico de recurrencia de:
 - carcinoma urotelial limitado a la mucosa
 - En fase TA G1 – G2 si el tumor es multifocal y/o recurrente
 - En fase TA G3
 - carcinoma urotelial en lámina propia pero no en la muscular de la vejiga (T1)
- carcinoma in situ

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.
- BCG-medac no debe ser usado en pacientes inmunosuprimidos o en personas con deficiencias inmunes congénitas o adquiridas, ya sea por enfermedades concurrentes (ej: serología VIH positiva, leucemia, linfoma), terapia contra el cáncer (ej: medicamentos citostáticos, radiación) o terapia inmunosupresora (ej: corticoesteroides).
- BCG-medac no debe ser administrado en personas con tuberculosis activa. El riesgo de la tuberculosis activa debe ser reglamentado con una anamnesis adecuada y si está indicado, por la pruebas diagnósticas de acuerdo a las directrices locales.
- Historia pasada de radioterapia de la vejiga.
- El tratamiento con BCG-medac está contraindicado en mujeres durante la lactancia.
- BCG-medac no debe ser instilado antes de 2 o 3 semanas después de terminado el tratamiento con resección transuretral, una biopsia a la vejiga o una cateterización traumática.
- Perforación de la vejiga.

- **Infección aguda del tracto urinario.**

Precauciones y advertencias:

BCG-medac no debe ser usado para administración subcutánea, intradérmica, intramuscular o intravenosa ni tampoco para vacunación.

Número de instilaciones de BCG:

Los efectos colaterales del tratamiento de BCG son frecuentes pero generalmente son ligeros y pasajeros. Las reacciones adversas generalmente incrementan con el número de instilaciones de BCG.

Infección sistémica severa por BCG/ reacción:

Las infecciones sistémicas por BCG/ reacciones han sido raramente reportadas y se describen como fiebre >39.5°C durante por lo menos 12 horas, fiebre >38.5°C durante por lo menos 48 horas, neumonía miliar, hepatitis granulomatosa, anormalidades en las pruebas de función hepática, disfunción orgánica (diferente a la del tracto genitourinario) con inflamación granulomatosa con la biopsia, Síndrome de Reiter. La posibilidad de infecciones sistémicas severas por BCG debe ser considerada antes de iniciar la terapia.

Una instilación traumática puede promover eventos septicémicos de BCG con un posible shock séptico y potenciales fatalidades.

La infección en el tracto urinario debe descartarse antes de cada instilación de BCG en la vejiga (la inflamación de la membrana mucosa de la vejiga puede incrementar el riesgo de una diseminación hematológica de BCG). Si hay diagnóstico de infección en el tracto urinario, la terapia debe ser interrumpida hasta que el uroanálisis se normalice y se complete el tratamiento con antibióticos.

Se ha reportado infección en implantes e injertos en pacientes con, por ejemplo, aneurisma o prótesis.

Persistencia de BCG:

Ha habido un solo caso reportado en donde se encontró la persistencia bacteriana BCG en el tracto urinario por más de 16 meses.

Fiebre o hematuria macroscópica:

El tratamiento debe ser pospuesto hasta la resolución de la fiebre concurrente o la hematuria macroscópica.

Baja capacidad de la vejiga:

El riesgo de una contractura de la vejiga se incrementa en pacientes con vejiga de baja capacidad.

HLA-B27:

Los pacientes con HLA-B27 positivo pueden tener un incremento en la ocurrencia de artritis reactiva o del Síndrome de Reiter.

Precauciones de manejo:

BCG-medac no debe ser manejado ya sea en la misma habitación o por el mismo personal que prepara medicamentos citotóxicos para administración intravenosa. BCG-medac no debe ser manejado por una persona que presente una inmunodeficiencia bien conocida. Un contacto de BCG-medac con piel y la mucosa debe ser evitado. La contaminación puede conllevar a una reacción de hipersensibilidad o infección del área involucrada.

Pacientes con inmunodeficiencia:

Pacientes con inmunodeficiencia bien conocida deben evitar el contacto con pacientes que estén en tratamiento con BCG.

Pruebas cutáneas de tuberculina:

El tratamiento intravesical con BCG-medac puede inducir sensibilidad a la tuberculina y complicar una interpretación subsecuente de la prueba subcutánea de tuberculina para un diagnóstico de infección micobacteriana. Por lo tanto, la reactividad a la tuberculina debe ser medida antes de la administración de BCG-medac.

Embarazo:

El uso de BCG-medac no está recomendado durante el embarazo

Transmisión sexual:

La transmisión sexual de BCG no ha sido reportada aun, pero se recomienda usar un condón durante el acto sexual durante una semana después de la terapia para BCG.

Higiene general:

Se recomienda lavar muy bien las manos y el área genital después de la micción. Esto aplica especialmente para las primeras micciones después de la instilación de BCG. Si las heridas de la piel se contaminan, recomendamos el uso de un desinfectante adecuado.

Derrames de BCG-medac:

El derrame de la solución de BCG-medac debe ser tratado con un desinfectante con actividad probada contra micobacterias. Los derrames sobre la piel deben ser tratados con un desinfectante adecuado.

Reacciones adversas:

Dentro de cada frecuencia de agrupación, los efectos no deseados están presentes en orden descendente de complejidad.

Sistema órgano-clase	Frecuencia y efectos no deseados
Infecciones e infestaciones	<p><u>Muy común (>1/10):</u></p> <p>Cistitis y reacciones inflamatorias (granulomatosis) de la vejiga</p> <p><u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u></p> <p>Infección del tracto urinario, orquitis, reacción/ infección sistémica severa BCG, sepsis por BCG, pneumonitis miliar, abscesos en piel, Síndrome de Reiter (conjuntivitis, oligoartritis asimétrica y cistitis).</p> <p><u>Raro (>1/10.000, <1/1.000):</u></p> <p>Infección vascular (ej: aneurisma infectado), absceso renal.</p> <p><u>Muy raro (<1/10.000):</u></p> <p>Infección con BCG en implantes y tejidos circundantes (ej: infección del implante de la aorta, desfibrilador cardiaco, artroplastia de rodilla o cadera), linfadenitis cervical, infección de nódulos linfáticos regionales, osteomielitis, infección de la médula ósea, absceso del psoas, infección del glande del pene, orquitis o epididimitis resistente a la terapia anti tuberculosis.</p>

Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático	<u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Citopenia, anemia
Desórdenes del sistema inmune	<u>Muy común (>1/10):</u> Reacciones sistémicas transitorias a BCG (fiebre <38.5°C, síntomas parecidos a los de la gripa incluyendo malestar, fiebre, escalofríos, incomodidad general) <u>Muy raro (<1/10.000):</u> Reacción de hipersensibilidad (ej: edema de los párpados, tos)
Desórdenes en los ojos	<u>Muy raro (<1/10.000):</u> Corioretinitis, conjuntivitis, uveítis
Desórdenes vasculares	<u>Muy raro (<1/10.000):</u> Fístula vascular
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Granuloma pulmonar
Desórdenes gastrointestinales	<u>Muy común (>1/10):</u> Náuseas <u>Muy raro (<1/10.000):</u> Vómito, fístula intestinal, peritonitis
Desórdenes hepatobiliares	<u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Hepatitis

Desórdenes de piel y tejido subcutáneo	<u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Brotos en la piel
Desórdenes musculares y tejido conectivo	<u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Artritis y artralgia
Desórdenes renales y urinarios	<u>Muy común (>1/10):</u> Orina frecuente con dolor e incomodidad <u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Hematuria macroscópica, retracción de la vejiga, obstrucción urinaria, contracción de la vejiga.
Desórdenes del sistema reproductivo y del pecho	<u>Muy común (>1/10):</u> Prostatitis granulomatosa asintomática <u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Epididimitis, prostatitis granulomatosa asintomática <u>No conocido (no puede ser estimado con los datos disponibles):</u> Desórdenes genitales (ej: dolor vaginal, dispareunia)
Desórdenes generales y del sitio de administración	<u>Común (>1/100, <1/10):</u> Fiebre >38.5°C <u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Hipotensión

Los efectos colaterales del tratamiento con BCG son frecuentes pero generalmente son ligeros y transitorios. Las reacciones adversas usualmente incrementan con el número de instilaciones de BCG.

En casos poco comunes puede presentarse artralgia/artritis, brotes en la piel. En la mayoría de los casos, la artritis, artralgia y brotes en la piel, se pueden atribuir a reacciones de hipersensibilidad de los pacientes a BCG. En algunos casos puede ser necesario suspender la administración de BCG-medac.

Reacciones adversas locales:

Incomodidad y dolor al orinar y ganas de orinar frecuentes ocurren en hasta el 90% de los pacientes. La cistitis y la reacción inflamatoria (granulomata) puede ser parte esencial de la actividad antitumoral. Efectos colaterales locales posteriores que son observados en raras ocasiones son: hematuria macroscópica, infección del tracto urinario, retracción de la vejiga, obstrucción urinaria, contracción de la vejiga, prostatitis granulomatosa sintomática, orquitis y epididimitis. El absceso renal es raramente observado. Incluso, los desórdenes genitales (ej: dolor en la vagina, disparenuria) pueden ocurrir con una frecuencia desconocida.

Reacciones sistémicas transitorias a BCG:

Un bajo grado de fiebre, síntomas de gripa y malestar general pueden presentarse. Esos síntomas generalmente duran entre 24 y 48 horas y deben ser manejados con un tratamiento sintomático estándar. Estas reacciones son síntoma del inicio de una reacción inmune. Todos los pacientes recibiendo el producto deben ser monitoreados de cerca, advertidos sobre la importancia de reportar todas las incidencias de fiebre y otros eventos que no involucren el tracto urinario.

Reacciones adversas sistémicas severas/ infecciones:

Las reacciones adversas sistémicas severas / infecciones se definen como: Fiebre >39.5°C durante por lo menos 12 horas, fiebre >38.5°C durante por lo menos 48 horas, neumonía miliar debido a BCG, hepatitis granulomatosa, anormalidades en las pruebas de función hepática, disfunción orgánica (diferente al tracto genitourinario) con inflamación en la biopsia, Síndrome de Reiter. La reacción/infección sistémica por BCG puede conllevar a sepsis por BCG que es una situación que pone la vida en peligro.

Interacciones:

Las bacterias BCG son sensibles a los medicamentos contra la tuberculosis (ej: etambutol, estreptomina, ácido p-aminosalicílico (PAS), isoniazida (INH) y rifampicina), antibióticos, antisépticos y lubricantes. Se ha descrito resistencia contra las pirazinamidas y cicloserina.

Durante la terapia de instilación de BCG, se debe evitar la administración simultánea de agentes antituberculosos y antibióticos tales como las fluoroquinolonas, doxiciclina o gentamicina debido a que BCG es sensible a estos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

El contenido de un vial es requerido para una instilación de la vejiga.

Duración:

Carcinoma in situ:

Un esquema de tratamiento estándar consiste de una instilación intravesical de BCG-medac por semana durante 6 semanas consecutivas como terapia de inducción. El tratamiento con BCG no debe comenzar antes de 2 a 3 semanas después del tratamiento de resección transuretral (RTU). Después de un tiempo libre de tratamiento de 4 semanas, la administración intravesical debe continuar usando una terapia de mantenimiento durante por lo menos un año. Los esquemas del tratamiento de mantenimiento se describen a continuación:

Terapia de inducción (tratamiento profiláctico de recurrencia):

La terapia con BCG debe iniciar 2 a 3 semanas después de la RTU o la biopsia de vejiga y sin cateterización traumática, y debe repetirse semanalmente durante 6 semanas. En tumores de riesgo intermedio y alto esto debe ser seguido con una terapia de mantenimiento.

Terapia de mantenimiento:

Un esquema consiste en una terapia de 12 meses con tratamiento con intervalos mensuales. Otro esquema de mantenimiento consiste en 3 instilaciones semanales con intervalos semanales en el mes 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36. En este esquema un total de 27 instilaciones son administradas en un periodo de 3 años.

Los esquemas de tratamiento específicos con diferentes cepas de BCG, han sido evaluados en estudios clínicos realizados en un gran número de pacientes. Actualmente no es posible establecer cuál de estos dos regímenes es superior al otro.

Administración:

BCG-medac debe ser administrado en condiciones requeridas para la endoscopia intravesical.

El paciente no debe beber nada durante las 4 horas anteriores antes de la instilación y hasta dos horas después de la instilación. La vejiga debe estar desocupada antes de la instilación de BCG. BCG-medac es introducido en la vejiga por medio de un catéter y a baja presión. La suspensión de BCG-medac debe permanecer por 2 horas si es posible. Durante este periodo de tiempo, BCG-medac debe tener contacto suficiente con toda la superficie de la mucosa de la vejiga. Por lo tanto, el paciente debe moverse lo más posible. Después de dos horas, el paciente debe vaciar la suspensión instilada preferiblemente en posición sentada.

En caso de que no haya una contraindicación médica específica, se recomienda una hiperhidratación al paciente 48 horas antes de cada instilación.

BCG-medac no debe ser usado en niños ya que la seguridad y la eficacia no han sido establecidas. No hay instrucciones de uso especiales para los adultos mayores

Vía de administración: Intravesical

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

3.1.3.5. GENOTROPIN 12 mg (36 U.I.) POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19972058
 Radicado : 2016084379
 Fecha : 23/06/2016
 Interesado : Pfizer S.A.S
 Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GMBH & CO. KG Vetter Pharma-Fertigung

Composición: Polvo liofilizado para reconstituir a 1 mL contiene somatropina 36 U.I. (12 mg)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Terapia sustitutiva en la deficiencia de la hormona de crecimiento. Desórdenes en el crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento o asociada con disgénesis gonadal (síndrome de Turner), desórdenes de crecimiento en niños en la prepubertad con insuficiencia renal crónica, terapia de reemplazo en adultos con deficiencia pronunciada en la hormona de crecimiento diagnosticada en dos diferentes pruebas dinámicas para deficiencia de la hormona de crecimiento, indicado en niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (Cath-up) de talla a los 2 años de edad. La somatropina también está indicada para mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader Willi.

Contraindicaciones:

No debe usarse cuando exista alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con Genotropin. Genotropin no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con Genotropin a los pacientes con una enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, el trauma múltiple accidental, o insuficiencia respiratoria aguda.

Está contraindicado en pacientes con síndrome de Prader Willi, con obesidad severa, portadores de deterioro respiratorio severo, en pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa. Administrar con precaución en pacientes diabéticos.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Se ha informado sobre casos fatales asociados al uso de hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de deterioro respiratorio o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. El pertenecer al género masculino puede constituir otro posible factor de riesgo. Los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados en relación a obstrucciones de la vía aérea superior antes del comienzo del tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes presentan signos de obstrucción de la vía aérea superior (incluyendo comienzo o incremento del ronquido), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados para apnea del

sueño y monitoreados ante la sospecha de las mismas. Estos pacientes también deben ser estrictamente controlados en relación a su peso corporal y deben ser monitoreados respecto a signos de infecciones respiratorias, que deberán ser diagnosticadas lo más pronto posible y tratadas en forma intensiva.

La miositis es un evento adverso muy raro que pudiera estar relacionado con el preservante m-cresol.

Si se desarrolla mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de inyección, se debe considerar miositis, y en caso de que se confirme, se deberá utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol.

La somatropina reduce la sensibilidad de insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en busca de evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa para cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus Tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es mayor en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus Tipo 2, tales como obesidad, historial familiar de diabetes, tratamiento con esteroides, o deterioro previo de tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus pre-existente, la dosis de la terapia anti-diabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina.

En general, los niveles de hormona tiroidea periférica permanecen dentro del rango de referencia normal durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, existe un aumento de conversión de T4 a T3 que podría resultar en una reducción sérica de T4 y en un incremento en las concentraciones séricas de T3. Este efecto podría ser de relevancia clínica para los pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo. De manera inversa, podría ocurrir hipertiroidismo leve en pacientes que reciban terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, se aconseja revisar el funcionamiento de la tiroides poco después del inicio del tratamiento con somatropina, y después de los ajustes de dosis.

En pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedad maligna se recomienda monitorear signos de recaída de la malignidad. En pacientes con trastornos endocrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, puede ocurrir epifisiólisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los niños que desarrollan cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser evaluados.

En caso de cefalea grave o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo del ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente no existe suficiente evidencia para guiar la decisión de

reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes cuya hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si se reinicia el tratamiento con la hormona de crecimiento, es necesario un monitoreo cuidadoso de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Puede ocurrir progresión de escoliosis en pacientes que experimenten crecimiento rápido.

Debido a que la hormona del crecimiento incrementa la velocidad del crecimiento, los médicos deben estar alerta a esta anomalía, la cual se podría manifestar durante la terapia con hormona del crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader-Willi.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, el funcionamiento renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de instituir la terapia con somatropina. Para verificar trastornos del crecimiento, se debe monitorear el crecimiento durante un año después de la institución de la terapia. Se debe establecer un tratamiento conservador para insuficiencia renal y se debe mantener durante la terapia con la hormona del crecimiento. La somatropina se debe discontinuar cuando se realiza un trasplante renal.

Si los pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo de hormona de crecimiento sufren una enfermedad aguda crítica, se debe medir el beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en relación al riesgo potencial.

La somatropina no es efectiva para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas.

El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige rápidamente. En general, en pacientes adultos los efectos adversos relacionados con la retención de fluidos tales como edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente está relacionada de manera inversa con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

Interacciones:

La administración de somatropina puede incrementar la depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P4503A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes, y ciclosporina).

Se desconoce la significancia clínica de esta interacción potencial.

Dosificación y Grupo Etario:

El programa de dosificación y administración se debe individualizar. La Somatropina se debe administrar subcutáneamente y el sitio de inyección se debe cambiar para prevenir lipoatrofia.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto PIL_Col_CDSv6.0_11Jul2014_CDSv7.0_18Dec2014
- Información para prescribir LLD_Col_CDSv6.0_11Jul2014_CDSv7.0_18Dec2014

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

Composición: Polvo liofilizado para reconstituir a 1 mL contiene somatropina 36 U.I. (12 mg)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Terapia sustitutiva en la deficiencia de la hormona de crecimiento. Desórdenes en el crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento o

asociada con disgénesis gonadal (síndrome de Turner), desórdenes de crecimiento en niños en la prepubertad con insuficiencia renal crónica, terapia de reemplazo en adultos con deficiencia pronunciada en la hormona de crecimiento diagnosticada en dos diferentes pruebas dinámicas para deficiencia de la hormona de crecimiento, indicado en niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (Cath-up) de talla a los 2 años de edad. La somatropina también está indicada para mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader Willi.

Contraindicaciones:

No debe usarse cuando exista alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con Genotropin. Genotropin no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con Genotropin a los pacientes con una enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, el trauma múltiple accidental, o insuficiencia respiratoria aguda.

Está contraindicado en pacientes con síndrome de Prader Willi, con obesidad severa, portadores de deterioro respiratorio severo, en pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa. Administrar con precaución en pacientes diabéticos.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Se ha informado sobre casos fatales asociados al uso de hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de deterioro respiratorio o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. El pertenecer al género masculino puede constituir otro posible factor de riesgo. Los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados en relación a obstrucciones de la vía aérea superior antes del comienzo del tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes presentan signos de obstrucción de la vía aérea superior (incluyendo comienzo o incremento del ronquido), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados para apnea del sueño y monitoreados ante la sospecha de las mismas. Estos pacientes también deben ser estrictamente controlados en relación a su peso corporal y deben ser monitoreados respecto a signos de infecciones respiratorias, que deberán ser diagnosticadas lo más pronto posible y tratadas en forma intensiva.

La miositis es un evento adverso muy raro que pudiera estar relacionado con el preservante m-cresol.

Si se desarrolla mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de inyección, se debe considerar miositis, y en caso de que se confirme, se deberá utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol.

La somatropina reduce la sensibilidad de insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en busca de evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa para cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus Tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es mayor en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus Tipo 2, tales como obesidad, historial familiar de diabetes, tratamiento con esteroides, o deterioro previo de tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus pre-existente, la dosis de la terapia anti-diabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina.

En general, los niveles de hormona tiroidea periférica permanecen dentro del rango de referencia normal durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, existe un aumento de conversión de T4 a T3 que podría resultar en una reducción sérica de T4 y en un incremento en las concentraciones séricas de T3. Este efecto podría ser de relevancia clínica para los pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo. De manera inversa, podría ocurrir hipertiroidismo leve en pacientes que reciban terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, se aconseja revisar el funcionamiento de la tiroides poco después del inicio del tratamiento con somatropina, y después de los ajustes de dosis.

En pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedad maligna se recomienda monitorear signos de recaída de la malignidad. En pacientes con trastornos endocrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, puede ocurrir epifisiólisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los niños que desarrollan cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser evaluados.

En caso de cefalea grave o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo del ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente no existe suficiente evidencia para guiar la decisión de reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes cuya hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si se reinicia el tratamiento con la

hormona de crecimiento, es necesario un monitoreo cuidadoso de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Puede ocurrir progresión de escoliosis en pacientes que experimenten crecimiento rápido.

Debido a que la hormona del crecimiento incrementa la velocidad del crecimiento, los médicos deben estar alerta a esta anomalía, la cual se podría manifestar durante la terapia con hormona del crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader-Willi.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, el funcionamiento renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de instituir la terapia con somatropina. Para verificar trastornos del crecimiento, se debe monitorear el crecimiento durante un año después de la institución de la terapia. Se debe establecer un tratamiento conservador para insuficiencia renal y se debe mantener durante la terapia con la hormona del crecimiento. La somatropina se debe discontinuar cuando se realiza un trasplante renal.

Si los pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo de hormona de crecimiento sufren una enfermedad aguda crítica, se debe medir el beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en relación al riesgo potencial.

La somatropina no es efectiva para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas.

El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige rápidamente. En general, en pacientes adultos los efectos adversos relacionados con la retención de fluidos tales como edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente está relacionada de manera inversa con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

Interacciones:

La administración de somatropina puede incrementar la depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P4503A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes, y ciclosporina). Se desconoce la significancia clínica de esta interacción potencial.

Dosificación y Grupo Etario:

El programa de dosificación y administración se debe individualizar. La Somatropina se debe administrar subcutáneamente y el sitio de inyección se debe cambiar para prevenir lipoatrofia.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto PIL_Col_CDSv6.0_11Jul2014_CDSv7.0_18Dec2014 y la información para prescribir LLD_Col_CDSv6.0_11Jul2014_CDSv7.0_18Dec2014.

3.1.3.6. GONAL -f® 1050 UI/1.75 mL(77 mcg/ 1,75 mL)

Expediente : 19925728
Radicado : 2016085895
Fecha : 27/06/2016
Interesado : Merck S.A.
Fabricante : Merck Serono S.p.A.

Composición: Cada vial con liofilizado contiene folitropina alfa (r-hFSH) 1050 UI (77mcg/1,75 mL).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres:

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro*

(FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).

- Gonal-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/L.

Hombres:

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir espermatozoides en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

No utilice Gonal-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de Gonal-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria:

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que Gonal-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Gonal-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- Su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- Si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendar. Tratamiento en mujeres:

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que Gonal-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO):

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con Gonal-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de ovocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de Gonal-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple:

Cuando utiliza Gonal-f®, tiene un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Ud. puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de Gonal-f® en los tiempos correctos. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo:

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en el promedio de las mujeres.

Fenómenos tromboembólicos:

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (cóagulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico:

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas:

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor:

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones:

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con Gonal-f® /hCG.

Embarazo y lactancia:

No existe ninguna indicación para utilizar Gonal-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratógeno de Gonal-f®.

Gonal-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- Muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- Poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- Raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- Muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres:

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos muy raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos), independientes del SHO. Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres:

Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres:

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.
- Frecuentes:
- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.
- Muy raros:
- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones :

Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Interacciones:

La utilización concomitante de Gonal-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

Gonal-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección: “Dosificación”

Dosificación y Grupo Etario:



El tratamiento con Gonal-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar Gonal-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.



Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico):

Gonal-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24-48 horas después de la última inyección de Gonal-f®.

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150-225 UI de Gonal-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado; las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f®, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos listos para la recolección).

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisiario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación). En un protocolo habitual, la administración de Gonal-f® se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 - 225 UI de Gonal-f® durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con Gonal-f® y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con Gonal-f® asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. Gonal-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con Gonal-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de Gonal-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de Gonal-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el esperma dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo:

Gonal-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este período el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto Con base en MDS 3.0
- Instrucciones de uso radicada bajo número 2016085895

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

Composición: Cada vial con liofilizado contiene folitropina alfa (r-hFSH) 1050 UI (77mcg/1,75 mL).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres:

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).
- Gonaf®[®], asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/L.

Hombres:

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

No utilice Gonal-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de Gonal-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria:

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GonaL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Gonal-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- Su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- Si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendar

Tratamiento en mujeres:

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que Gonal-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO):

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con Gonal-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave

puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio. Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de ovocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de Gonal-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple:

Cuando utiliza Gonal-f®, tiene un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple“, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Ud. puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de Gonal-f® en los tiempos correctos. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo:

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en el promedio de las mujeres.

Fenómenos tromboembólicos:

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (cóagulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico:

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas:

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor:

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones:

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con Gonal-f® /hCG.

Embarazo y lactancia:

No existe ninguna indicación para utilizar Gonal-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de Gonal-f®.

Gonal-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- Muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- Poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- Raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- Muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres:

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos muy raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos), independientes del SHO. Esto podría

causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres:

Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres:

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.
- Frecuentes:
- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones :

Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Interacciones:

La utilización concomitante de Gonal-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de Gonal-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

Gonal-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección: “Dosificación”

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Gonal-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar Gonal-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico):

Gonal-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24-48 horas después de la última inyección de Gonal-f®.

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150- 225 UI de Gonal-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado; las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f®, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos listos para la recolección).

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisiario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación). En un protocolo habitual, la administración de Gonal-f® se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 - 225 UI de Gonal-f® durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con Gonal-f® y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con Gonal-f® asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. Gonal-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con Gonal-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de Gonal-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de Gonal-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el esperma dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo:

Gonal-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este período el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto con base en MDS 3.0 y las instrucciones de uso radicada bajo número 2016085895.

3.1.3.7. JINTROLONG

Expediente : 20111141
 Radicado : 2016082956
 Fecha : 21/06/2016
 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 epíffisis 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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 Junio 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar datos de inmunogenicidad y el método empleado para su análisis. Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar un plan

de gestión de riesgos que permita hacer seguimiento en lo relacionado con inmunogenicidad.

3.1.3.8. EMOCLLOT 1000 U.I.

Expediente : 64092
 Radicado : 2016086696
 Fecha : 28/06/2016
 Interesado : Fiac S.A.S
 Fabricante : Kedrion S.P.A.

Composición: Cada 10 mL de solución reconstituida contiene factor antihemofílico humano (Factor VIII) 1000,00 U.I

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A. en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, adminístrese con precaución durante el embarazo.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de reacciones de hipersensibilidad incluyendo habón urticarial, urticaria generalizada, malestar torácico, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. Si ocurren estos síntomas, los pacientes deben ser informados para que suspendan el uso del producto inmediatamente y acudan a su médico.

En caso de shock, las normas médicas actuales para tratamiento de shock se deben observar. La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del Factor VIII, que son cuantificados en unidades Bethesda (BU) por ml de plasma, utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores guarda correlación con la exposición al Factor VIII antihemofílico, este riesgo está siendo más alto dentro de los primeros 20 días de exposición. Raras veces los inhibidores pueden desarrollarse luego de los primeros 100 días de exposición. Los pacientes tratados con el Factor VIII de coagulación de plasma humano deben monitorearse cuidadosamente

en cuanto al desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y exámenes de laboratorio.

Advertencias especiales:

Embarazo y Lactancia

Pregunte a su médico (o Farmacéutico) para asesoría antes de tomar cualquier medicamento.

No se han realizado estudios de reproducción animal con el Factor VIII. Con base en la ocurrencia rara de hemofilia A en mujeres, todavía no existen experiencias respecto del uso del Factor VIII durante el embarazo y la lactancia.

Por consiguiente, el Factor VIII debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia solamente si está claramente indicado.

No utilice el producto después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en la caja externa. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Conserve en un refrigerador (+2°C/+8°C). No congelar.

Mantenga el vial en la caja externa, para protegerlo de la luz.

El contenido del vial se debe utilizar en una sola administración.

Una vez ha sido abierto el envase de la infusión, el contenido debe ser usado inmediatamente.

No use Emoclot si la solución está turbia o tiene depósitos.

Manténgase fuera del alcance y de la vista de los niños

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Emoclot puede causar efectos indeseables aunque no siempre se presentan a todos los pacientes.

Se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y pinchazos en el lugar de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefaleas, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, malestar torácico, parestesia, vómitos, sibilancia) han sido observadas con poca frecuencia, y pueden en algunos casos éstas reacciones progresar a anafilaxia aguda (incluyendo shock).

En ocasiones raras se ha observado fiebre. Los pacientes con hemofilia A, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII. Si ocurren estos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda que se acuda a un centro especializado de hemofilia.

De acuerdo con las instrucciones contenidas en el inserto, reduce el riesgo de efectos colaterales. Si algunos de los efectos colaterales se empeoran o si el paciente observa algún efecto colateral no incluido en este inserto, consulte al médico (o Farmacéutico).

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos de Factor VIII de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la severidad de la deficiencia del Factor VIII, del lugar y del grado de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

El número de unidades de Factor VIII administrados se expresa en unidades internacionales (UI) que se relacionan con la norma actual de la OMS para productos de Factor VIII. La actividad del Factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con el estándar internacional del Factor VIII en el plasma)

Una unidad internacional de actividad del Factor VIII es equivalente a la de la cantidad de Factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de Factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que una UI de Factor VIII por Kg. de peso corporal eleva la actividad del Factor VIII del plasma en 1.5% a 2% de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso del cuerpo (Kg) x elevación de Factor VIII deseado (%) (UI/dl) x recíproco de recuperación observada.

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de la administración siempre debe ser orientada según la efectividad clínica en el caso individual.

Durante el curso del tratamiento se aconseja la determinación apropiada de los niveles de Factor VIII para ser administrados y la frecuencia de las infusiones repetidas. En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, en particular, es indispensable realizar monitoreo de la terapia de sustitución por medio del análisis de coagulación (Actividad del Factor VIII del plasma). Los pacientes individuales pueden variar en cuanto a la respuesta al Factor VIII, logrando niveles diferentes de recuperación in vivo, y demostrando diferentes periodos promedios de eliminación.

Los pacientes deben ser monitoreados, en cuanto al desarrollo de inhibidores del Factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividades de Factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para

determinar si está presente un inhibidor de Factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con Factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser orientada por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

Utilización en niños

La seguridad y eficacia de Emoclot en niños menores de 12 años aún no se ha establecido. Para adolescentes (12-18 años) la posología para cada indicación es de acuerdo al peso corporal

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada 10 mL de solución reconstituida contiene factor antihemofílico humano (Factor VIII) 1000,00 U.I

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A. en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, adminístrese con precaución durante el embarazo.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de reacciones de hipersensibilidad incluyendo habón urticarial, urticaria generalizada, malestar torácico, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. Si ocurren estos síntomas, los

pacientes deben ser informados para que suspendan el uso del producto inmediatamente y acudan a su médico.

En caso de shock, las normas médicas actuales para tratamiento de shock se deben observar. La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del Factor VIII, que son cuantificados en unidades Bethesda (BU) por ml de plasma, utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores guarda correlación con la exposición al Factor VIII antihemofílico, este riesgo está siendo más alto dentro de los primeros 20 días de exposición. Raras veces los inhibidores pueden desarrollarse luego de los primeros 100 días de exposición. Los pacientes tratados con el Factor VIII de coagulación de plasma humano deben monitorearse cuidadosamente en cuanto al desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y exámenes de laboratorio.

Advertencias especiales:

Embarazo y Lactancia

Pregunte a su médico (o Farmacéutico) para asesoría antes de tomar cualquier medicamento.

No se han realizado estudios de reproducción animal con el Factor VIII. Con base en la ocurrencia rara de hemofilia A en mujeres, todavía no existen experiencias respecto del uso del Factor VIII durante el embarazo y la lactancia.

Por consiguiente, el Factor VIII debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia solamente si está claramente indicado.

No utilice el producto después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en la caja externa. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Conserve en un refrigerador (+2°C/+8°C). No congelar.

Mantenga el vial en la caja externa, para protegerlo de la luz.

El contenido del vial se debe utilizar en una sola administración.

Una vez ha sido abierto el envase de la infusión, el contenido debe ser usado inmediatamente.

No use Emoclot si la solución está turbia o tiene depósitos.

Manténgase fuera del alcance y de la vista de los niños

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Emoclot puede causar efectos indeseables aunque no siempre se presentan a todos los pacientes.

Se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y pinchazos en el lugar de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefaleas, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, malestar torácico, parestesia, vómitos, sibilancia) han sido observadas con poca frecuencia, y pueden en algunos casos éstas reacciones progresar a anafilaxia aguda (incluyendo shock).

En ocasiones raras se ha observado fiebre. Los pacientes con hemofilia A, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII. Si ocurren estos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda que se acuda a un centro especializado de hemofilia.

De acuerdo con las instrucciones contenidas en el inserto, reduce el riesgo de efectos colaterales. Si algunos de los efectos colaterales se empeoran o si el paciente observa algún efecto colateral no incluido en este inserto, consulte al médico (o Farmacéutico).

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos de Factor VIII de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la severidad de la deficiencia del Factor VIII, del lugar y del grado de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

El número de unidades de Factor VIII administrados se expresa en unidades internacionales (UI) que se relacionan con la norma actual de la OMS para productos de Factor VIII. La actividad del Factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con el estándar internacional del Factor VIII en el plasma)

Una unidad internacional de actividad del Factor VIII es equivalente a la de la cantidad de Factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de Factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que una UI de Factor

VIII por Kg. de peso corporal eleva la actividad del Factor VIII del plasma en 1.5% a 2% de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso del cuerpo (Kg) x elevación de Factor VIII deseado (%) (UI/dl) x recíproco de recuperación observada.

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de la administración siempre debe ser orientada según la efectividad clínica en el caso individual.

Durante el curso del tratamiento se aconseja la determinación apropiada de los niveles de Factor VIII para ser administrados y la frecuencia de las infusiones repetidas. En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, en particular, es indispensable realizar monitoreo de la terapia de sustitución por medio del análisis de coagulación (Actividad del Factor VIII del plasma). Los pacientes individuales pueden variar en cuanto a la respuesta al Factor VIII, logrando niveles diferentes de recuperación in vivo, y demostrando diferentes periodos promedios de eliminación.

Los pacientes deben ser monitoreados, en cuanto al desarrollo de inhibidores del Factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividades de Factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar si está presente un inhibidor de Factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con Factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser orientada por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

Utilización en niños

La seguridad y eficacia de Emoclot en niños menores de 12 años aún no se ha establecido. Para adolescentes (12-18 años) la posología para cada indicación es de acuerdo al peso corporal

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Sin embargo, la Sala considera que el interesado debe allegar un plan de gestión de riesgos junto con el Registro Sanitario con el fin de generar información poscomercialización robusta que se pueda relacionar con la información de seguridad del producto.

3.1.3.9. ACELLBIA®

Expediente : 20111101
 Radicado : 2016082412
 Fecha : 21/06/2016
 Interesado : Biotoscana Farma S.A.
 Fabricante : CJSC Biocad

Composición: Rituximab 10,0 mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkin

- Células B Recurrentes o quimio resistentes, CD-20 positivas de bajo grado o linfoma foliular No Hodgkin.
- Linfoma foliular de estados III-IV en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente.
- Como terapia de mantenimiento para linfoma foliular en pacientes que responden a la inducción de la terapia.
- Linfoma no Hodgkin con células B grandes CD 20-positivas en combinación con quimioterapia CHOP.

Leucemia linfocítica crónica

- Leucemia linfocítica crónica en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente con terapia estándar.
- Leucemia linfocítica crónica recurrente o quimioresistente en combinación con quimioterapia.

Artritis Reumatoide

- Acellbia en combinación con Metotrexato es indicada para el tratamiento de pacientes adultos con Artritis reumatoide active critica quienes han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros medicamentos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARD) incluyendo una o más terapias para la inhibición del factor de necrosis tumoral (TNF).

Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica

- Acellbia, en combinación con glucocorticoides, está indicado en pacientes adultos con granulomatosis active severa con poliangitis (de Wegener) (GPA) y Poliangitis microscopica (MPA).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para utilización en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a las proteínas murinas, o a cualquiera de los demás excipientes.

Infecciones activas severas. Pacientes en estado severamente inmunocomprometidos.

Contraindicaciones para utilización en la artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica:

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a proteínas murinas, o a cualquiera de los demás excipientes.

Infecciones activas y severas. Los pacientes en estado severamente inmunocomprometidos.

Insuficiencia cardíaca severa (Clase IV de la New York Heart Association) o enfermedad cardíaca severa o no controlada.

Precauciones y advertencias:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Todos los pacientes tratados con Acellbia para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica deben recibir la tarjeta de alerta del paciente con cada infusión. La tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes sobre el posible aumento del riesgo de infecciones, incluida Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se han reportado casos muy raros de LMP después de la utilización de Rituximab. Deberán controlarse los pacientes a intervalos regulares para determinar la presencia de síntomas o signos nuevos neurológicos o su empeoramiento que puedan sugerir la aparición de LMP. Si se sospecha LMP, deberán suspenderse las dosis adicionales hasta que la LMP se haya descartado. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas indican disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas posiblemente sugieren LMP. Deberá considerarse clínicamente apropiado la consulta por neurología.

Si existen dudas, deberán considerarse evaluaciones adicionales, incluidas IRM preferiblemente con contraste, pruebas de líquidos cefalorraquídeo (LC) para ADN Viral de JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe alertar especialmente sobre los síntomas que sugieran LMP que puedan ser notados por el paciente (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o

psiquiátricos). Deberá también recomendarse a los pacientes informar a su cónyuge o cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos podrían observar síntomas que los pacientes no.

Si un paciente desarrolla LMP, la administración de Acellbia deberá interrumpirse de forma permanente. Después de la reconstitución del sistema inmune en los pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado estabilización o mejora del desenlace. Se desconoce si la detección temprana de LMP y la suspensión de la terapia con Acellbia pueden conllevar a estabilización similar o mejora del desenlace.

Linfoma No Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones relacionadas con la Infusión:

Acellbia se asoció con reacciones relacionadas con infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas podría ser clínicamente indistinguible a partir de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones que incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibilidad se describen a continuación. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de Acellbia y pueden observarse con ambas formulaciones.

Las reacciones relacionadas con la infusión severa con desenlace fatal se han reportado durante la utilización poscomercialización de la formulación intravenosa de Rituximab, con aparición entre los 30 minutos y las 2 horas después de iniciar la primera infusión IV de Rituximab. Se caracterizaron por eventos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características de síndrome de lisis tumoral además de fiebre, resfriados, temblores, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas severo se caracteriza por disneas severa, a menudo acompañada de broncoespasmos e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, temblores, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características de síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato de hidrogenasa (LDH) elevado y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de eventos tales como infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles en la radiografía de tórax. El síndrome frecuentemente se manifiesta dentro de la una o dos horas de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar pueden estar en mayor riesgo de mal desenlace y deben tratarse con mayor precaución. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquinas severo deben interrumpir inmediatamente la infusión y deben recibir tratamiento sintomático

agresivo. Debido a que después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede presentarse deterioro, estos pacientes deben controlarse estrictamente hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado.

El tratamiento adicional de pacientes después de resolución completa de los signos y síntomas raramente conlleva a síndrome de liberación de citoquinas severo repetido.

Los pacientes con alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes como los pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas severo especialmente, deben tratarse únicamente con extrema precaución. Estos pacientes deben controlarse muy estrictamente durante la primera infusión. Deberá considerarse la utilización de una velocidad de infusión menor durante la primera infusión en estos pacientes o una división de la administración durante 2 días para el primer ciclo y los ciclos posteriores si el recuento de linfocitos aún continúa siendo $>25 \times 10^9/L$.

Reacciones adversas relacionadas con la infusión de todo tipo se han observado en 77% de los pacientes tratados con Rituximab (incluido el síndrome de liberación de citoquinas acompañado por hipotensión y broncoespasmos en 10% de los pacientes). Estos síntomas son usualmente reversibles con interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides si se requiere. Ver síndrome de liberación de citoquinas para reacciones severas.

Se ha reportado reacciones anafilácticas y otras de hipersensibilidad después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. En contraste con el síndrome de liberación de citoquinas, se presentan reacciones de hipersensibilidad reales típicamente dentro de algunos minutos después de iniciada la infusión. Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para la utilización inmediata en caso de reacción alérgica durante la administración de Acellbia. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecer similares a manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Reacciones atribuidas a hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia que las atribuidas a liberación de citoquinas.

Reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron infarto al miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Como puede presentarse hipotensión durante la administración de Acellbia, deberá considerarse la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Acellbia.

Trastornos cardíacos:

Se han presentado angina de pecho, arritmia cardíaca como por ejemplo aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o quimioterapia cardioprotóxica deben controlarse estrictamente.

Toxicidades hematológicas:

Aunque Acellbia no es mielosupresor como monoterapia, deberá tenerse precaución cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o recuentos de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$ ya que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en 21 pacientes que fueron sometidos a trasplante de médula ósea autólogo y otros grupos de riesgos con función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Durante la terapia con Acellbia deberán realizarse exámenes de hemograma regulares, que incluyan el recuento de neutrófilos y plaquetas.

Infecciones:

Pueden presentarse infecciones serias, incluidas muertes, durante la terapia con Acellbia.

Acellbia no debe administrarse a pacientes con infección activa severa (por ejemplo tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren la utilización Acellbia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes, que puedan además predisponer los pacientes a infección seria.

Se han reportado casos de reactivación de la Hepatitis B en pacientes que reciben Rituximab incluida hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes se expusieron también a quimioterapias citotóxicas. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída es la refractaria sugiere que el tratamiento con Rituximab puede también empeorar el desenlace de las infecciones de Hepatitis B primarias. Deberá realizarse exámenes de detección del virus de la Hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Acellbia. Como mínimo, debe incluir el estado para HbsAg y el estado para HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. El paciente con Hepatitis B activa no deben tratarse con Acellbia. Los pacientes con serología positiva para Hepatitis B (ya sea para HBsAg o HBcAb) deben consultar expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y controlarse y manejarse de acuerdo con los estándares médicos locales para evitar la reactivación de la hepatitis B. Sean reportado casos muy raros de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante la utilización poscomercialización de Rituximab en LNH y LLC. La mayoría de los

pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyético.

Inmunizaciones:

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas, después de la terapia con Acellbia no se ha estudiado para pacientes con LNH y LLC y no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con Acellbia pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, puede reducirse las tasas de respuestas a las vacunas no vivas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron monoterapia con Rituximab cuando se comparaban con los controles sanos no tratados presentaron una tasa de respuesta menor a la vacunación con el antígeno de memoria del tétano (16% vs. 81%) y el neoantígeno de la Hemocianina de Lapa de California (HLC) (4% vs. 76% cuando se evaluó para aumento >2 veces en la titulación de anticuerpos). Para pacientes con LLC, se asumen resultados similares considerando las similitudes entre ambas enfermedades, pero esto no se ha investigado en ensayos clínicos.

Las titulaciones medias de anticuerpos preterapéuticas con respecto a un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, paperas, rubiola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con Rituximab.

Reacciones cutáneas:

Sean reportado para Rituximab reacciones cutáneas severas tales como Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de que se presente este evento, con sospecha de relación con Acellbia, el tratamiento deberá interrumpirse de forma permanente.

Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica:

Población no tratada previamente con Metotrexato (MTX) con artritis reumatoide
La utilización de Rituximab no se recomienda en pacientes no tratados previamente con MTX ya que no se ha establecido una relación riesgo-beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Acellbia se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden deberse a la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. La premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico debe siempre administrarse antes de cada infusión de Acellbia. En la premedicación para artritis reumatoide, debe también

administrarse premedicación con glucocorticoides antes de cada infusión de Acellbia con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las RRI.

Las RRI severas con desenlace fatal se han reportado en pacientes con artritis reumatoide en el entorno poscomercialización. En artritis reumatoide la mayoría de los eventos reportados relacionados con la infusión en los ensayos clínicos fueron de severidad leve a moderada. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, erupción urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción de infusión fue mayor después de la primera infusión que de la segunda infusión de algún ciclo de tratamiento. La incidencia de las RRI disminuyó con los ciclos posteriores. Las reacciones reportadas fueron usualmente reversibles con una reducción de la velocidad, o interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, suero fisiológico, intravenoso o broncodilatadores y glucocorticoides, si se requería. Deberá controlarse estrictamente los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y los que experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de las RRI y las intervenciones requeridas, deberá interrumpirse de forma temporal o permanente Rituximab. En la mayoría de los casos, la infusión puede reiniciarse a una velocidad reducida en un 50% (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto completamente.

Deben estar disponibles para utilización inmediata medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, en caso de presentarse una reacción alérgica durante la administración de Acellbia.

No existen datos disponibles sobre la seguridad de Rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (Clase III de NYHA) o enfermedad cardiovascular severa no controlada. En los pacientes tratados con Rituximab, la ocurrencia de condiciones cardíacas isquémicas preexistentes que se vuelven sintomáticas, como por ejemplo Angina de pecho, se ha observado, así como fibrilación y aleteo auricular. Por tanto, en pacientes con antecedentes cardíacos conocidos, y que hayan experimentado reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicación cardiovasculares debido a las reacciones de infusión deberá considerarse antes del tratamiento con Acellbia y los pacientes deberán monitorearse estrictamente durante la administración. Como puede presentarse hipotensión durante la infusión con Acellbia, deberá considerarse la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Acellbia. Las RRI en pacientes con granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica fueron similares a las observadas en los pacientes con artritis reumatoide en los ensayos clínicos.

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. 22 de 2016 SEMPB Primera Parte
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 ha presentado Angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben controlarse estrictamente.

Infecciones:

Con base en el mecanismo de acción de Acellbia y el conocimiento de que los linfocitos B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune normal, los pacientes tienen mayor riesgo de infección después de la terapia con Acellbia. Durante el tratamiento con Rituximab pueden presentarse infecciones serias, incluidas muertes. Acellbia no debe administrarse a pacientes con infección activa severa o pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, cuando los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución cuando consideren la utilización de Acellbia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes, que pueden además predisponer a los pacientes a infección seria, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulina antes de iniciar el tratamiento con Acellbia.

Los pacientes que reporten signos y síntomas de infección después del tratamiento con Acellbia deben evaluarse inmediatamente y tratarse de manera apropiada. Antes de administrar el ciclo siguiente del tratamiento con Acellbia, deberán reevaluarse los pacientes con relación al posible riesgo de infecciones.

Se han reportado casos muy raros de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) después de la utilización de Rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide incluidos Lupus Sistémico Eritematoso (LSE) y vasculitis.

Infecciones de Hepatitis B:

Se han reportado casos de reactivación de la hepatitis B incluidos casos de desenlace fatal en pacientes con artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que estaban recibiendo Rituximab.

Deberá realizarse la detección del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Acellbia. Como mínimo, deberá incluirse el estado HBsAg y el estado HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben tratarse con Acellbia. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B (ya sea HBsAg o HBcAb) deben consultar expertos en hepatopatías antes de iniciar el

tratamiento y deberán monitorearse y manejarse de acuerdo con las normas médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B.

Neutropenia tardía:

Antes de cada ciclo de Acellbia deberá medirse los neutrófilos sanguíneos y de forma regular hasta los 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y una vez se observen signos o síntomas de infección

Reacciones cutáneas:

Se han reportado reacciones cutáneas severas como por ejemplo Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome Stevens-Johnson, algunos con desenlaces fatales durante el tratamiento con Rituximab. En caso de presentarse este evento con sospecha de relación con Acellbia, deberá interrumpirse el tratamiento de forma permanente.

Inmunización:

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las directrices de inmunización actuales antes de la terapia con Acellbia. La vacunación debe realizarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Acellbia.

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas después de la terapia con Acellbia no se ha estudiado. Por tanto, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras se está bajo tratamiento con Acellbia o mientras los linfocitos B periféricos se encuentran disminuidos.

Los pacientes tratados con Acellbia pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, pueden reducirse las tasas de respuesta a las vacunas no vivas. En un ensayo aleatorizado, los pacientes con artritis reumatoide tratados con Rituximab y metotrexato presentaron tasas de respuesta comparables para el antígeno de memoria del tétano (39% vs. 42%), reducción de las tasas para la vacuna polisacárida neumocócica (43% vs. 82% para al menos 2 serotipos de anticuerpos neumocócicos) y para el neoantígeno KLH (47% vs. 93%), cuando se administró 6 meses después de Rituximab en comparación con pacientes que únicamente recibieron metotrexato. Si son necesarias vacunas no vivas mientras está recibiendo la terapia de Acellbia, estas deberán administrarse al menos 4 semanas antes de iniciar el siguiente ciclo Acellbia.

En la experiencia general de tratamiento repetido de Rituximab durante un año para la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con titulaciones de anticuerpos positivas contra *S. pneumoniae*, influenza, paperas, rubeola, varicela y toxoide del tétano generalmente fueron similares a la proporción en la línea base.

Utilización concomitante/secuencial de otros ARME en la artritis reumatoide:

El uso concomitante de Acellbia y terapias antirreumáticas diferentes a las establecidas bajo indicación y posología para artritis reumatoide no se recomienda.

Existen datos limitados de los ensayos clínicos para evaluar completamente la seguridad de la utilización secuencial de otros ARME (incluido los inhibidores del FNT y otros biológicos) después de la administración de Rituximab. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante no cambia cuando dichas terapias se utilizan en pacientes tratados previamente con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben observarse estrictamente con relación a signos de infección si se utilizan biológicos y/o ARME después de la terapia con Acellbia.

Cáncer:

Los medicamentos inmunológicos pueden aumentar el riesgo de cáncer. Con base en la experiencia limitada con Rituximab en paciente con artritis reumatoide los datos presentes no parecen sugerir aumento del riesgo de cáncer. Sin embargo, en este momento el posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos no puede descartarse.

Reacciones adversas:

Experiencia con linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica.

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad global de Rituximab en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización. Estos pacientes fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción, o tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas frecuentemente en pacientes que estaban recibiendo Rituximab fueron RRI, que ocurrió en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuye sustancialmente con las infusiones posteriores y es menor del 1% después de 8 dosis de Rituximab.

Eventos infecciosos (predominantemente bacterianos y virales) se presentaron en aproximadamente 30-55% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH y en 30-50% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentemente reportadas u observadas fueron:

- RRI (incluido el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.

Otras RAM serias reportadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las frecuencias de las RA reportadas con Rituximab solo o en combinación con la quimioterapia se resumen en la Tabla 1. Dentro de cada grupo de frecuencia los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de seriedad. Las frecuencias 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y desconocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia pos comercialización y para las cuales una frecuencia no puede estimarse, se listan bajo “desconocidas”.

Tabla 1 RAM reportadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia pos comercialización en pacientes, con LNH y LLC tratados con monoterapia/terapia de mantenimiento con Rituximab o en combinación con quimioterapia.

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	Sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infecciones de las vías respiratorias, infecciones fúngicas, infecciones de etiología desconocida, +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B		Infecciones virales serias <i>infección por Pneumocystis jirovecii</i>	LMP	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	Anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		Aumento transitorio en los niveles IgM séricos ³	Neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión, angioedema	Hipersensibilidad		Anafilaxis	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	Trombocitopenia reversible aguda relacionada con la infusión ⁴

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hiperglicemia, disminución del peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareo, ansiedad	Disgeusia		Neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		Trastornos de lacrimación, conjuntivitis			Perdida severa de la visión ⁵	
Trastornos del oído y el laberinto		Acúfenos, dolor de oído				Perdida del oído ⁵
Trastornos cardíacos		+Infarto de miocardio, arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardíacos	+Insuficiencia ventricular izquierda, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia	Trastornos cardíacos severos	Insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			Vasculitis (predominantemente cutánea), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor de pecho, disnea, aumento de la tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno del pulmón, hipoxia	Enfermedad pulmonar intersticial	Insuficiencia respiratoria	Infiltración pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	Agrandamiento del abdomen		Perforación gastrointestinal	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito, sarpullido, +alopecia	Urticaria, sudoración, sudoración nocturna, +trastornos cutáneos			Reacciones cutáneas ampollosas severas, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)	

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					Insuficiencia renal	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	fiebre, resfriado, astenia, cefalea	Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome de frío, +fatiga, +temblores, +falla multiorgánica	Dolor en el área de infusión			
Investigaciones	Disminución de los niveles IgG					

Los siguientes términos se han reportado como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron reportados con una incidencia similar o menor en los grupos de Rituximab en comparación con los grupos de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección de las vías urinarias, alteración sensorial, pirexia.

Se reportaron signos y síntomas que sugieran reacción relacionada con infusión en más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos, y fueron observados principalmente durante la primera infusión, usualmente durante la primera o dos horas. Estos síntomas principalmente incluyeron fiebre, resfriado y escalofríos. Otros síntomas incluyeron rubefacción, angioedema, broncoespasmos, vomito, náuseas, urticaria/erupción, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características de síndrome de lisis tumoral. Se presentaron varias reacciones relacionadas con la infusión (como por ejemplo broncoespasmo, hipotensión) hasta en el 12% de los casos. En algunos casos se reportaron reacciones adicionales como infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Se reportaron exacerbaciones de condiciones cardíacas preexistentes tales como anginas de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, falla multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria a frecuencias menores o desconocidas. La incidencia de los síntomas relacionados con infusión disminuyó sustancialmente con las infusiones posteriores y es <1% de los pacientes en el ciclo octavo del tratamiento (que contiene) Rituximab.

Experiencia en artritis reumatoide:

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de Rituximab en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización.

El perfil de seguridad de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) moderada a severa se resume en las siguientes secciones. Los ensayos clínicos de más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que variaron entre 6 meses y más de 5 años; aproximadamente más de 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento con más de 1000 que habían recibido 5 o más ciclos. La información de seguridad recolectada durante la experiencia poscomercialización refleja el perfil de reacciones adversas observado en los ensayos clínicos de Rituximab

Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de Rituximab con un intervalo de separación de dos semanas además de metotrexato (10-25 mg/semanas). Las infusiones de Rituximab fueron administradas después de infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes también recibieron tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan, en orden decreciente de seriedad.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas como consecuencia de la administración de Rituximab fueron las RRI. La incidencia global de las RRI en los ensayos clínicos fue 23% con la primera infusión y disminuyó con las infusiones posteriores. Las RRI serias fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y fueron observadas predominantemente durante el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AR para Rituximab, se ha reportado Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y se ha reportado reacción similar a la enfermedad del suero durante la experiencia pos comercialización.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia pos comercialización que ocurrieron en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo Rituximab.

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías urinarias	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta			LMP, reactivación de la hepatitis B

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Neutropenia		Neutropenia tardía	Reacción similar a la enfermedad del suero
Trastornos cardiacos				Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	Aleteo auricular
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión		Reacciones relacionadas con la infusión		
Trastornos generales y condiciones en el área de administración	(Hipertensión, náusea, erupción, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaringeo, edema periférico, eritema)		(Edema generalizado, broncoespasmos, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoides)		
Trastornos metabólicos y nutricionales		Hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	parestesia, migraña, mareo, ciática			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia			Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Trastorno psiquiátrico		Depresión, ansiedad			
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración en la boca, dolor abdominal superior.			
Trastornos musculoesqueléticos		Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Investigaciones	Disminución de los niveles de IgM	Disminución de los niveles de IgM			

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamientos se han asociado con perfiles de RAM similares observado después de la primera exposición. La frecuencia de todos las RAM después de la primera exposición a Rituximab fue la más alta durante los primeros 6 meses y disminuyó de ahí en adelante. Estas estuvieron representadas principalmente por las RRI (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), la exacerbación de la AR y las infecciones, todas ellas fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las RAM más frecuentes después de recibir Rituximab en los estudios clínicos fueron las RRI. Entre los 3189 pacientes tratados con Rituximab, 1135 (36%) experimentaron al menos una RRI, 733/3189 (23%) de ellos experimentaron una RRI después de la primera infusión de la primera exposición a Rituximab. La incidencia de las RRI disminuyó en las infusiones posteriores. En los ensayos clínicos, menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron RRI seria. No existieron RRI Grado 4 CTC y ninguna muerte debida a las RRI en los ensayos clínicos. La proporción de eventos Grado 3 CTC y de RRI que conllevaron a el retiro disminuyeron por ciclo y fueron raras desde el ciclo 3 en adelante. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y severidad de las RRI.

Las RRI severas con desenlace fatal se han reportado en el entorno poscomercialización.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de Rituximab más rápida en pacientes con artritis reumatoide, los pacientes con AR activa moderada a severa que no experimentaron una RRI seria durante o dentro de las 24 horas de su primera infusión estudiada se les permitió recibir infusión intravenosa de 2 horas de Rituximab. Los pacientes con antecedentes de reacción seria a la infusión a una terapia biológica para AR se excluyeron del ingreso al estudio. La incidencia, los tipos y la severidad de las RRI fueron consistentes con las observadas históricamente. Ninguna RRI seria fue observada.

Interacciones:

Existen datos limitados sobre interacciones medicamentosas con Rituximab. Actualmente, existen datos limitados sobre posibles interacciones medicamentosas con Acellbia.

En los pacientes con LLC, la coadministración con Rituximab no parece tener efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no existe efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de Rituximab.

La coadministración con metotrexato no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con titulaciones de anticuerpos humanos anti-ratón o anticuerpos humanos antiquméricos (HAMA/HACA) pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando se tratan con otros anticuerpos monoclonales diagnóstico o terapéuticos.

De los pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron terapia posterior con un ARME biológico después de Rituximab. En estos pacientes la tasa de infección

clínicamente relevante mientras se encontraba en tratamiento con Rituximab fue 6,01 por 100 pacientes-año en comparación con 4,97 por 100 pacientes-año después del tratamiento con el ARME biológico.

Dosificación y Grupo Etario:

Es importante comprobar las etiquetas de los productos medicinales para asegurar que la formulación adecuada se le está dando al paciente, según lo prescrito.

Linfoma no-Hodgkin (linfoma folicular no Hodgkin):

Terapia combinada

La dosis recomendada de Acellbia en combinación con la quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o en recaída / refractaria con linfoma folicular es de 375 mg / m² de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Acellbia debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia si aplica.

Terapia de mantenimiento

- Linfoma foliular no tratado previamente

La dosis de Acellbia recomendada para ser usada como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma folicular no tratado previamente quienes han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg/m² por superficie de área una vez cada 2 meses (iniciando 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

- Linfoma folicular reincidente/refractario

La dosis recomendada de Acellbia utiliza como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular reincidente / refractario que han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta que progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años

Monoterapia

- Linfoma folicular reincidente/refractario

La dosis recomendada de Acellbia usado como tratamiento de inducción en monoterapia para pacientes adultos con estadio III-IV linfoma folicular que son quimiorresistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída después de la quimioterapia es: 375 mg / m² de superficie corporal, administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. Para retratamiento con Acellbia monoterapia para pacientes que han respondido al tratamiento previo con la monoterapia de Rituximab para linfoma folicular reincidente / refractario, la dosis recomendada es: área de superficie corporal de 375 mg / m², administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma no Hodking difuso de células B grandes:

Acellbia se debe utilizar en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es 375 mg/ m² de superficie corporal, administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos después de la infusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. La seguridad y eficacia de Rituximab no se han establecido en combinación con otras quimioterapias en linfoma de Hodgkin difuso de células B grandes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento:

No se recomienda la reducción de dosis de Acellbia. Cuando Acellbia es administrado en combinación con quimioterapia, las reducciones de dosis estándar para medicamentos quimioterapéuticos deben ser aplicadas.

Leucemia linfocítica Crónica:

Se recomienda profilaxis con hidratación y administración de uricostáticos a partir de 48 horas antes de comenzar el tratamiento adecuado para los pacientes con LLC para reducir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos son > 25 x 10⁹ / L se recomienda administrar prednisona / prednisolona 100 mg por vía intravenosa poco antes de la infusión con Acellbia para disminuir la velocidad y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y / o síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Acellbia en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente y en recaída / refractaria es 375 mg / m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg / m² de superficie corporal administrada el día 1 de cada subsecuente ciclo de 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión Acellbia.

Artritis Reumatoide:

Los pacientes tratados con Acellbia deben tener la tarjeta de alerta por cada paciente con cada infusión.

Un curso de Acellbia consta de dos infusiones intravenosas 1.000 mg. La dosis recomendada de Acellbia es 1.000 mg por infusión intravenosa seguida de una segunda infusión intravenosa 1,000 mg dos semanas más tarde.

La necesidad de nuevos cursos deben ser evaluados 24 semanas siguiendo el curso anterior. El retratamiento se debe dar en ese momento si la actividad de la enfermedad residual permanece, de lo contrario el retratamiento debe retrasarse hasta que vuelva actividad de la enfermedad.

Los datos disponibles sobre la eficacia de Rituximab sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 16 - 24 semanas de un curso de tratamiento inicial. La continuación del tratamiento debe ser considerado cuidadosamente en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica:

Los pacientes tratados con Acellbia deben tener la tarjeta de alerta por cada paciente con cada infusión.

La dosis recomendada de Acellbia para la inducción de la terapia de remisión de Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica es la superficie corporal de 375 mg / m², administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro infusiones en total).

Se recomienda anafilaxis para neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) para pacientes con Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica durante y seguido al tratamiento con Acellbia, como sea apropiado.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Rituximab en niños menores a 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos (ancianos mayores a 65 años).

Vía de administración: Intravenosa IV

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 COL Junio 2-2015
- Información para prescribir versión 1 COL Junio 29 -2015.

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

Adicionalmente, la Sala considera que se deben allegar estudios clínicos con mayor tiempo de seguimiento y allegar información sobre el desarrollo de otros estudios con el producto de la referencia, como el estudio: “Clinical Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Acellbia® (JSC "BIOCAD") With Methotrexate in First Line Biological Therapy of Patients With Active Rheumatoid Arthritis (ALTERRA)”, iniciado en 2015 registrado en el link <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02744196?term=acellbia&rank=1>

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe presentar un plan de gestión del riesgo que permita hacer un seguimiento pos comercialización del producto incluyendo lo relacionado con inmunogenicidad.

Por último, la Sala considera que el interesado debe aclarar la versión del inserto y de la información para prescribir ya que en el formato se solicita una versión diferente a la de los documentos.

3.1.3.10. MABALL 100 MABALL 500

Expediente : 20111833
 Radicado : 2016091853
 Fecha : 13/07/2016
 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 cardiotoxica 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 pneumoniae*, 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 secuencia 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 puede 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, resfriados, 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 cardiacas preexistentes como angina en el pecho o insuficiencia cardiaca congestiva o casos cardiacos severos (insuficiencia cardiaca, 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 $\frac{3}{4}$ 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 resfriado, 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: Uveitis, 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, fiebre, 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 gastroesofágico, 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 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 radicado bajo número 2016091853

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar un plan de gestión del riesgo que permita hacer un seguimiento pos comercialización del producto incluyendo lo relacionado con inmunogenicidad.

3.1.3.11. NANO-ALBUMON® 1 mg

Expediente : 20103376
 Radicado : 2015166237
 Fecha : 29/06/2016
 Interesado : Pronuclear S.A.S
 Fabricante : Medi-Radiopharma LTD

Composición: Cada vial con polvo liofilizado contiene Nanocoloide de Albúmina Sérica Humana 1 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable.

Indicaciones:

Este producto medicinal es para uso diagnóstico solamente. El producto es un radiofármaco después de su reconstitución con solución sódica de 99mTc-pertenectato y puede ser usado para:

Administración intravenosa:

- Exploración de la médula ósea: Sirve para visualizar defectos en la distribución de la medula ósea, expansión de la médula ósea en los huesos largos lo cual ocurre en la mielofibrosis, anemia hemolítica o en desordenes mieloproliferativos (El producto no es indicado para estudios de actividad hematopoyética de la médula ósea.)
- Exploración de inflamaciones, en áreas diferentes al abdomen.

Administración subcutánea:

Exploración linfática: para demostrar la integridad del sistema linfático y diferenciación entre obstrucción venosa y obstrucción linfática. Es una definición muy útil en los puntos de irradiación en radioterapia y en seguimiento de las secuelas linfáticas a la irradiación externa y endolinfática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo. El uso de partículas coloidales de suero albumina humano están contraindicadas en personas con historia de hipersensibilidad a los productos que contengan albúmina. Debe disponerse siempre de un equipo para la reanimación durante la investigación.

Durante el embarazo: la linfocentellografía en la pelvis está estrictamente contraindicada debido a la acumulación de nódulos linfáticos.

Precauciones y advertencias:

Tecnetato, no se debe administrar a ningún paciente. La posibilidad de hipersensibilidad puede incluir: amenaza de la vida, reacción fatal anafiláctica/ anafilactoide deben tenerse siempre en cuenta. La preparación que contenga radionúclidos no debe ser administrada a personas con conocida hipersensibilidad a la albúmina sérica humana. No debe ser administrada a embarazadas y madres lactantes o a pacientes menores de 18 años a excepción que el valor de la información clínica exceda el riesgo de la actividad administrada. Mujeres en edad fértil, la investigación debe llevarse siempre a cabo durante los primeros 10 días después del inicio de la menstruación. La molécula marcada no puede ser administrada después de 6 horas de reconstituida la solución. La preparación marcada puede ser diluida, si es necesario, por adición de solución isotónica estéril. El producto reconstituido puede ser almacenado a cualquier temperatura por debajo de 25°C y protegido contra agentes oxidantes. La linfocentellografía no puede realizarse a pacientes con total obstrucción linfática por el riesgo potencial de radiación en el sitio de la inyección. La inyección subcutánea debe hacerse sin presión para no perder la conectividad del tejido. Después de la inyección debe hacerse aspiración para estar seguro de que no se pinchó un vaso sanguíneo inadvertidamente. Debe asegurarse que el paciente no ha comido nada 4 horas antes de la investigación y que solamente comerá alimentos ligeros después de la inyección, para así, facilitar la eliminación del cuerpo del radiofármaco.

Los agentes radiofarmacéuticos deben ser usados por personal calificado con la debida autorización gubernamental para el uso y manipulación de radionúclidos. Estos radiofármacos deben ser recibidos, usados y administrados por personas autorizadas y designadas en los centros clínicos. Su recepción, almacenamiento, uso, transferencia y disposición están sujetos a la regulación y/o apropiadas licencias de los organismos oficiales competentes de la localidad.

Los radiofármacos deben ser preparados para su uso de una manera tal que satisfagan los requerimientos de seguridad radiológica y calidad farmacéutica. Deben tenerse en cuenta apropiadas precauciones asépticas que cumplan con los requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura para radiofármacos.

Reacciones adversas:

Cuando un radiofármaco contiene proteínas como 99mTc Nano-Albumon® se administra a un paciente se pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad a la medicación, por lo que debe tener siempre equipos de re-animación durante la investigación. Para cada paciente la exposición a ionizantes radioactivos se debe justificar en base a los beneficios. La dosis administrada de radioactividad debe ser tal que los resultados de la radiación sean los más bajos teniendo en cuenta la necesidad de obtener los resultados diagnósticos que se buscan. La exposición a la radiación ionizante está relacionada con la inducción al cáncer y aun posible desarrollo de defectos hereditarios. Para una investigación por diagnóstico nuclear, sugiere que

estos efectos adversos sean de baja frecuencia con la más baja de dosis de radiación en que se incurra.

La radiación derivada de una investigación usando un procedimiento con un producto de medicina nuclear, la radiación liberada (EDE) debe ser menor de 20 mSv. Las altas dosis pueden ser justificadas por circunstancias clínicas. Ocasionalmente pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad que pongan en peligro la vida por anafilaxis.

Interacciones:

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos. La administración de agentes anestésicos locales antes de la administración de preparaciones marcadas puede afectar la actividad linfática.

El medio de contraste con yodo, usado en la linfocentellografía puede interferir en el escaneo linfático cuando se usa 99mTc Nano-Albumon®.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis para adultos:

Para la marcación de un vial del polvo liofilizado, usar 1.5 ml de solución estéril de 99mTc pertecnetato sódico con un máximo de radioactividad de 5.5 GBq. Dependiendo de la actividad de la solución de 99mTc usada, la inyección puede ser distribuida en 3-5 porciones. La actividad recomendada para el examen de adultos con un peso promedio de 70 kilos es 150-200 MBq.

La actividad recomendada para adultos es como sigue:

Administración intravenosa:

Escaneo de médula ósea: 185-500 MBq. Las imágenes se pueden obtener 45-60 minutos después de la administración.

Imágenes de inflamación: 370- 500 MBq, La imagen dinámica se puede obtener de inmediato. La imagen estática comprendida en una fase primaria, se obtiene 15 minutos después de la inyección y en la fase de lavado (washout), 30-60 minutos después de la inyección.

Administración subcutánea:

La actividad recomendada para la linfocentellografía por inyección subcutánea simple o múltiple es de los rangos de 18.5-110 MBq en cada sitio de inyección y depende de las áreas anatómicas a investigar y del intervalo de tiempo entre la inyección y la toma de la imagen. El volumen inyectado no debe exceder de 0.2 -0.3 ml. Un volumen máximo de 0.5 ml por inyección es crítico.

El sitio de inyección es subcutáneo, y se debe hacer aspiración para asegurarse que no se ha pinchado inadvertidamente un vaso sanguíneo. Cuando se trate de miembros inferiores las imágenes dinámicas se toman de inmediato después de la inyección y las imágenes estáticas después de 30.60 minutos.

En escaneo parasternal linfático, puede requerirse la repetición de la inyección e imágenes adicionales.

Detección de Nódulo (ganglio) centinela:

Se administran 3-5 inyecciones subcutáneas cerca de la lesión. Se usa un volumen de 0.2ml de 18MBq por inyección: La imagen se comienza a obtener a los 20 minutos después de la inyección y se repite 1-5 horas después hasta la aparición del primer nódulo linfático.

Dosis Pediátrica:

La actividad para niños puede ser calculada del rango recomendado para de actividad para adultos y ajustada según el peso corporal o área de superficie.

Sin embargo el Grupo Pediátrico de la EANM recomienda calcular la actividad del peso corporal de acuerdo a la siguiente tabla:

Fración de la dosis de adulto:

3 kg=0.10	22 Kg= 0.50	42 Kg= 0.78
4 kg = 0.14	24 kg= 0.53	44 kg=0.80
6 kg = 0.19	26 kg = 0.56	46 kg = 0.82
8 kg 0 0.23	28 kg 0 0.58	48 kg = 0.85
10 kg = 0.27	30 kg = 0.30	50 kg 0 0.88
12 kg = 0.32	32 kg = 0.65	52-54 kg = 0.90
14 kg 0 0.36	34 kg = 0.68	56-58 kg = 0.92
16 kg =0.40	36 kg = 0.71	60-62 kg 0 0.96
18 kg = 0.44	38 kg = 0.73	64-66 kg = 0.98
20 kg = .46	40 kg = 0.76	68 kg = 0.99

Para niños hasta de un año, es necesaria una dosis mínima de 20MBq (escaneo de médula ósea) para obtener imágenes de buena calidad.

En niños es posible diluir la inyección a un volumen de 1:50 con solución salina. Este producto no se recomienda para administración regular o continua

Vía de administración: Intravenosa; 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. 2016005157 generado por concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.3.5., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para renovación del registro sanitario
- Información para prescribir versión Enero de 2007

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.3.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

Composición: Cada vial con polvo liofilizado contiene Nanocoloide de Albúmina Sérica Humana 1 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable.

Indicaciones:

Este producto medicinal es para uso diagnóstico solamente. El producto es un radiofármaco después de su reconstitución con solución sódica de 99mTc-pertenectato y puede ser usado para:

Administración intravenosa:

- **Exploración de la médula ósea:** Sirve para visualizar defectos en la distribución de la médula ósea, expansión de la médula ósea en los huesos largos lo cual ocurre en la mielofibrosis, anemia hemolítica o en desordenes mieloproliferativos (El producto no es indicado para estudios de actividad hematopoyética de la médula ósea.)
- **Exploración de inflamaciones,** en áreas diferentes al abdomen.

Administración subcutánea:

Exploración linfática: para demostrar la integridad del sistema linfático y diferenciación entre obstrucción venosa y obstrucción linfática. Es una definición muy útil en los puntos de irradiación en radioterapia y en seguimiento de las secuelas linfáticas a la irradiación externa y endolinfática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo. El uso de partículas coloidales de suero albumina humano están contraindicadas en personas con historia de hipersensibilidad a los productos que contengan albúmina. Debe disponerse siempre de un equipo para la reanimación durante la investigación.

Durante el embarazo: la linfocentellografía en la pelvis está estrictamente contraindicada debido a la acumulación de nódulos linfáticos.

Precauciones y advertencias:

Tecnetato, no se debe administrar a ningún paciente. La posibilidad de hipersensibilidad puede incluir: amenaza de la vida, reacción fatal anafiláctica/anafilactoide deben tenerse siempre en cuenta. La preparación que contenga radionúclidos no debe ser administrada a personas con conocida hipersensibilidad a la albúmina sérica humana. No debe ser administrada a embarazadas y madres lactantes o a pacientes menores de 18 años a excepción que el valor de la información clínica exceda el riesgo de la actividad administrada. Mujeres en edad fértil, la investigación debe llevarse siempre a cabo durante los primeros 10 días después del inicio de la menstruación. La molécula marcada no puede ser administrada después de 6 horas de reconstituida la solución. La preparación marcada puede ser diluida, si es necesario, por adición de solución isotónica estéril. El producto reconstituido puede ser almacenado a cualquier temperatura por debajo de 25°C y protegido contra agentes oxidantes. La linfocentellografía no puede realizarse a pacientes con total obstrucción linfática por el riesgo potencial de radiación en el sitio de la inyección. La inyección subcutánea debe hacerse sin presión para no perder la conectividad del tejido. Después de la inyección debe hacerse aspiración para

estar seguro de que no se pinchó un vaso sanguíneo inadvertidamente. Debe asegurarse que el paciente no ha comido nada 4 horas antes de la investigación y que solamente comerá alimentos ligeros después de la inyección, para así, facilitar la eliminación del cuerpo del radiofármaco.

Los agentes radiofarmacéuticos deben ser usados por personal calificado con la debida autorización gubernamental para el uso y manipulación de radionúclidos. Estos radiofármacos deben ser recibidos, usados y administrados por personas autorizadas y designadas en los centros clínicos. Su recepción, almacenamiento, uso, transferencia y disposición están sujetos a la regulación y/o apropiadas licencias de los organismos oficiales competentes de la localidad.

Los radiofármacos deben ser preparados para su uso de una manera tal que satisfagan los requerimientos de seguridad radiológica y calidad farmacéutica. Deben tenerse en cuenta apropiadas precauciones asépticas que cumplan con los requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura para radiofármacos.

Reacciones adversas:

Cuando un radiofármaco contiene proteínas como 99mTc Nano-Albumon® se administra a un paciente se pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad a la medicación, por lo que debe tener siempre equipos de re-animación durante la investigación. Para cada paciente la exposición a ionizantes radioactivos se debe justificar en base a los beneficios. La dosis administrada de radioactividad debe ser tal que los resultados de la radiación sean los más bajos teniendo en cuenta la necesidad de obtener los resultados diagnósticos que se buscan. La exposición a la radiación ionizante está relacionada con la inducción al cáncer y aun posible desarrollo de defectos hereditarios. Para una investigación por diagnóstico nuclear, sugiere que estos efectos adversos sean de baja frecuencia con la más baja de dosis de radiación en que se incurra.

La radiación derivada de una investigación usando un procedimiento con un producto de medicina nuclear, la radiación liberada (EDE) debe ser menor de 20 mSv. Las altas dosis pueden ser justificadas por circunstancias clínicas. Ocasionalmente pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad que pongan en peligro la vida por anafilaxis.

Interacciones:

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

La administración de agentes anestésicos locales antes de la administración de preparaciones marcadas puede afectar la actividad linfática.

El medio de contraste con yodo, usado en la linfocentellografía puede interferir en el escaneo linfático cuando se usa 99mTc Nano-Albumon®.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis para adultos:

Para la marcación de un vial del polvo liofilizado, usar 1.5 ml de solución estéril de ^{99m}Tc pertecnetato sódico con un máximo de radioactividad de 5.5 GBq. Dependiendo de la actividad de la solución de ^{99m}Tc usada, la inyección puede ser distribuida en 3-5 porciones. La actividad recomendada para el examen de adultos con un peso promedio de 70 kilos es 150-200 MBq.

La actividad recomendada para adultos es como sigue:

Administración intravenosa:

Escaneo de médula ósea: 185-500 MBq. Las imágenes se pueden obtener 45-60 minutos después de la administración.

Imágenes de inflamación: 370- 500 MBq, La imagen dinámica se puede obtener de inmediato. La imagen estática comprendida en una fase primaria, se obtiene 15 minutos después de la inyección y en la fase de lavado (washout), 30-60 minutos después de la inyección.

Administración subcutánea:

La actividad recomendada para la linfocentellografía por inyección subcutánea simple o múltiple es de los rangos de 18.5-110 MBq en cada sitio de inyección y depende de las áreas anatómicas a investigar y del intervalo de tiempo entre la inyección y la toma de la imagen. El volumen inyectado no debe exceder de 0.2 - 0.3 ml. Un volumen máximo de 0.5 ml por inyección es crítico.

El sitio de inyección es subcutáneo, y se debe hacer aspiración para asegurarse que no se ha pinchado inadvertidamente un vaso sanguíneo. Cuando se trate de miembros inferiores las imágenes dinámicas se toman de inmediato después de la inyección y las imágenes estáticas después de 30.60 minutos.

En escaneo parasternal linfático, puede requerirse la repetición de la inyección e imágenes adicionales.

Detección de Nódulo (ganglio) centinela:

Se administran 3-5 inyecciones subcutáneas cerca de la lesión. Se usa un volumen de 0.2ml de 18MBq por inyección: La imagen se comienza a obtener a

los 20 minutos después de la inyección y se repite 1-5 horas después hasta la aparición del primer nódulo linfático.

Dosis Pediátrica:

La actividad para niños puede ser calculada del rango recomendado para de actividad para adultos y ajustada según el peso corporal o área de superficie.

Sin embargo el Grupo Pediátrico de la EANM recomienda calcular la actividad del peso corporal de acuerdo a la siguiente tabla:

Fracción de la dosis de adulto:

3 kg=0.10	22 Kg= 0.50	42 Kg= 0.78
4 kg = 0.14	24 kg= 0.53	44 kg=0.80
6 kg = 0.19	26 kg = 0.56	46 kg = 0.82
8 kg 0 0.23	28 kg 0 0.58	48 kg = 0.85
10 kg = 0.27	30 kg = 0.30	50 kg 0 0.88
12 kg = 0.32	32 kg = 0.65	52-54 kg = 0.90
14 kg 0 0.36	34 kg = 0.68	56-58 kg = 0.92
16 kg =0.40	36 kg = 0.71	60-62 kg 0 0.96
18 kg = 0.44	38 kg = 0.73	64-66 kg = 0.98
20 kg = .46	40 kg = 0.76	68 kg = 0.99

Para niños hasta de un año, es necesaria una dosis mínima de 20MBq (escaneo de médula ósea) para obtener imágenes de buena calidad.

En niños es posible diluir la inyección a un volumen de 1:50 con solución salina. Este producto no se recomienda para administración regular o continua

Vía de administración: Intravenosa; Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente se recomienda aprobar la información para prescribir versión Enero de 2007

**3.1.3.12. ERITROMAX 2000U.I./mL,
ERITROMAX 4000 U.I./mL,
ERITROMAX 4000 U.I. JERINGA PRELLENADA,
ERITROMAX 2000 U.I.,**

**ERITROMAX LIOFILIZADO 2000 U.I.,
ERITROMAX LIOFILIZADO 4000 U.I.,
ERITROMAX 10.000 U.I.,
ERITROMAX 40.000 U.I.**

Expediente : 20013654
Radicado : 2015097461
Fecha : 01/07/2016
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 40.000 U.I.
Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 4000 U.I.
Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 2000 U.I.,
Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 10.000 U.I.
Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 2000U.I.

Forma farmacéutica: Solución inyectable, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.
- Anemia debida a Zidovudina en pacientes con HIV
- Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer
- Reducción de transfusión alogénica.

Contraindicaciones:

- Hipertensión no controlada.
- Aplasia de células rojas asociadas a eritropoyetina o sus análogos.
- Hipersensibilidad a la eritropoyetina.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Si es observado el desarrollo de hipertensión se debe excluir la sobrecarga de fluidos y se debe prescribir drogas antihipertensivas, de preferencia vasodilatadores periféricos. Si ocurrieran encefalopatías debido a la hipertensión aguda (con o sin convulsiones), debe ser realizado un tratamiento antihipertensivo agresivo y el tratamiento con Eritromax® deberá ser interrumpido. Luego de controlada la hipertensión, y si fuera

recomendada la continuación del tratamiento con eritropoyetina, su administración deberá ser reestablecida con bajas dosis (15-20 U.I./Kg, tres veces a la semana) y bajo control médico y monitoreo riguroso de la hemoglobina y de la presión sanguínea. Si la hipertensión permaneciera bajo control, el tratamiento podrá continuar hasta que la hemoglobina alcance valores entre 10-12 g/dL. No se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección del volumen globular.

El tratamiento debe ser individualizado y utilizar la dosis más baja de este medicamento para reducir la necesidad de trasfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves.

Precauciones:

En pacientes con hipertensión arterial incontrolable, con enfermedad isquémica y/o antecedentes de convulsiones y pérdida de la memoria, este medicamento deberá ser administrado con extremo cuidado, y solamente con un monitoreo clínico riguroso, incluyendo evidencia de aumento de hipertensión.

Durante el tratamiento con Eritromax[®], debe ser controlada la presión arterial, los electrolitos de la sangre, las plaquetas y la hemoglobina. Las plaquetas pueden crecer moderadamente durante el tratamiento inicial. Si la presión arterial comenzara a aumentar, eventualmente acompañada de dolor de cabeza, se debe realizar un tratamiento agresivo antihipertensivo.

Los pacientes con dificultad para controlar la presión arterial deben ser tratados clínicamente hasta que adquieran un adecuado control de la presión sanguínea.

Durante el tratamiento con este medicamento, la hemoglobina debe ser controlada, por lo menos 1-2 veces a la semana, hasta que alcance un nivel estable de 10-12 g/dL. Una vez que la hemoglobina se estabilice a un valor deseado, debe ser controlada semanalmente. Durante el tratamiento de la anemia, puede ocurrir aumento del apetito asociado a un aumento del potasio. Si durante la diálisis se observa la hipercalemia, se debe ajustar la dieta y el régimen de diálisis. Si es observado un aumento de la viscosidad sanguínea debido a un aumento de la masa circulante de glóbulos rojos, puede ser exigida una adición en la demanda de heparina.

Reacciones adversas:

Los datos que se disponen en la actualidad indican que este producto es, en general, bien aceptado. Los efectos adversos que fueron descritos no son necesariamente atribuidos a la terapia con eritropoyetina. Se ha descrito como efecto secundario: hipertensión, trombosis, síntomas “flu-like” (similares a los de la gripe), hipercalemia.

Uso para personas de más de 65 años de edad:

No fueron establecidas la seguridad y eficacia de eritropoyetina humana recombinante en ancianos.

Niños:

No fueron establecidas la seguridad y eficacia de eritropoyetina humana recombinante en niños.

Uso durante el embarazo y lactación:

Durante la gestación y lactación, este medicamento deberá ser administrado solamente en casos de extrema necesidad. No se conoce los efectos de la administración de eritropoyetina durante este período sobre el feto o recién nacido, o sobre la capacidad reproductiva.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas:

Las interacciones medicamentosas mencionadas a continuación fueron seleccionadas en vista de su potencial clínico (no ocurren necesariamente).

Nota: Combinaciones que contengan alguno de esos medicamentos, pueden interactuar con la eritropoyetina.

Agentes antihipertensivos:

La eritropoyetina aumenta la presión sanguínea, posiblemente el nivel de hipertensión, especialmente cuando el hematocrito crece rápidamente, se aconseja la administración de una terapia antihipertensiva más intensiva (aumento en la dosis, administración adicional y/o medicamentos más potentes), como un control en la presión sanguínea.

Heparina:

Un aumento en la dosis de heparina puede ser exigida en pacientes que reciben hemodiálisis, porque la eritropoyetina humana recombinante aumenta el volumen celular sanguíneo, que puede llevar a la coagulación en el dializador y/o acceso vascular.

Suplementos de hierro:

Algunos médicos recomiendan la suplementación de hierro por vía oral o, endovenosa, así como el dextrans, por aumentar la eritropoyesis.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis inicial:

Para el tratamiento inicial, cuando sea necesario, la dosis deberá ser aumentada de 15-25 U.I./Kg tres veces a la semana, con intervalos de 2 semanas, o mejor, después de dos semanas del tratamiento inicial, a 40-55 U.I./Kg tres veces a la semana, y si necesario aumentar, llegar a 60-75 U.I./Kg hasta alcanzar un nivel óptimo de hemoglobina de 10-12 g/dL (hematocrito 30-35%).

Los niveles de hierro deben ser analizados antes y durante el tratamiento. En caso de deficiencia de hierro se puede administrar hierro por vía oral o intravenosa. Las reservas de hierro pueden bajar de forma rápida al iniciar el tratamiento y normalmente,

el nivel de hierro ferritina debe ser mantenido cerca de 100 ng/mL, antes y durante el tratamiento.

Si la hemoglobina del paciente aumentar muy rápidamente (cerca de 2 g/dL a la semana), el tratamiento con Eritromax[®] debe ser reducido o suspendido y reiniciado con dosis menores, cuando son restablecidos los niveles deseados.

Antes de iniciar el tratamiento, deberán ser tenidos en cuenta otras causas de anemia (deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, intoxicación con aluminio, deficiencia de hierro, infecciones, etc), caso contrario, la eficiencia de la eritropoyetina no puede ser garantizada.

El límite máximo de la dosis de este medicamento, de 225 U.I./Kg a la semana, no debe jamás ser sobrepasado sin ser analizados previamente otros factores que pueden contribuir para la falta de respuesta de la eritropoyesis. Los pacientes con medula ósea funcional, reservas de hierro y exenta de infecciones, normalmente responden al tratamiento con 50 U.I./Kg (o menos) tres veces a la semana y llegan a los niveles esperados en 3-6 semanas.

Tratamiento prolongado:

Se recomienda una dosis media de mantenimiento de 60-100 U.I./Kg a la semana, dividida en 2 a 3 dosis.

Una vez que la dosis de mantenimiento es establecida, el hematocrito/hemoglobina debe ser analizado semanalmente. Si la respuesta hematológica indica la necesidad de una dosis de mantenimiento que exceda a 100-125 U.I./Kg a la semana, se debe analizar detalladamente el nivel de hierro, pérdida de sangre, condiciones inflamatorias, infecciones, exceso de aluminio y otras causas de hipoplasia de medula ósea y entonces solamente así la dosis de Eritromax[®] podrá ser aumentada en niveles escalonados de 15-25 U.I./Kg por dosis durante un período de 3-4 semanas, bajo la supervisión de un médico. No se recomienda exceder 200 U.I./Kg tres veces a la semana. En pacientes con reservas bajas de hierro, o con infecciones, o con intoxicación por aluminio, el efecto de la eritropoyetina puede ser retardado o reducido.

Sobredosis:

La dosis máxima que puede ser administrada en dosis única o múltiples dosis no fue determinada.

Dosis mayores que 1.500 U.I./Kg por tres o cuatro semanas fueron administradas sin ser observado efecto tóxico directo. La terapia con Eritromax[®] puede resultar en policitemia si el hematocrito no es cuidadosamente monitoreado y la dosis apropiadamente ajustada. Si el valor del hematocrito excediera los niveles esperados, el tratamiento con Eritromax[®] podrá ser interrumpido temporalmente hasta volver a los valores propuestos; la terapia podrá ser mantenida utilizándose dosis bajas. Una flebotomía podrá ser indicada en caso de constatarse un nivel muy elevado de hemoglobina y/o hematocrito.

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. 2016005263 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.3., 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 Rev. Julio/2015 7000191-08

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

Composición:

Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 40.000 U.I.
Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 4000 U.I.
Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 2000 U.I.,
Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 10.000 U.I.
Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 2000U.I.

Forma farmacéutica: Solución inyectable, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- **Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.**
- **Anemia debida a Zidovudina en pacientes con HIV**
- **Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer**
- **Reducción de transfusión alogénica.**

Contraindicaciones:

- **Hipertensión no controlada.**

- Aplasia de células rojas asociadas a eritropoyetina o sus análogos.
- Hipersensibilidad a la eritropoyetina.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Si es observado el desarrollo de hipertensión se debe excluir la sobrecarga de fluidos y se debe prescribir drogas antihipertensivas, de preferencia vasodilatadores periféricos. Si ocurrieran encefalopatías debido a la hipertensión aguda (con o sin convulsiones), debe ser realizado un tratamiento antihipertensivo agresivo y el tratamiento con Eritromax[®] deberá ser interrumpido. Luego de controlada la hipertensión, y si fuera recomendada la continuación del tratamiento con eritropoyetina, su administración deberá ser reestablecida con bajas dosis (15-20 U.I./Kg, tres veces a la semana) y bajo control médico y monitoreo riguroso de la hemoglobina y de la presión sanguínea. Si la hipertensión permaneciera bajo control, el tratamiento podrá continuar hasta que la hemoglobina alcance valores entre 10-12 g/dL. No se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección del volumen globular.

El tratamiento debe ser individualizado y utilizar la dosis más baja de este medicamento para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves.

Precauciones:

En pacientes con hipertensión arterial incontrolable, con enfermedad isquémica y/o antecedentes de convulsiones y pérdida de la memoria, este medicamento deberá ser administrado con extremo cuidado, y solamente con un monitoreo clínico riguroso, incluyendo evidencia de aumento de hipertensión.

Durante el tratamiento con Eritromax[®], debe ser controlada la presión arterial, los electrolitos de la sangre, las plaquetas y la hemoglobina. Las plaquetas pueden crecer moderadamente durante el tratamiento inicial. Si la presión arterial comenzara a aumentar, eventualmente acompañada de dolor de cabeza, se debe realizar un tratamiento agresivo antihipertensivo.

Los pacientes con dificultad para controlar la presión arterial deben ser tratados clínicamente hasta que adquieran un adecuado control de la presión sanguínea. Durante el tratamiento con este medicamento, la hemoglobina debe ser controlada, por lo menos 1-2 veces a la semana, hasta que alcance un nivel estable de 10-12 g/dL. Una vez que la hemoglobina se estabilice a un valor deseado, debe ser controlada semanalmente. Durante el tratamiento de la anemia,

puede ocurrir aumento del apetito asociado a un aumento del potasio. Si durante la diálisis se observa la hipercalemia, se debe ajustar la dieta y el régimen de diálisis. Si es observado un aumento de la viscosidad sanguínea debido a un aumento de la masa circulante de glóbulos rojos, puede ser exigida una adición en la demanda de heparina.

Reacciones adversas:

Los datos que se disponen en la actualidad indican que este producto es, en general, bien aceptado. Los efectos adversos que fueron descritos no son necesariamente atribuidos a la terapia con eritropoyetina. Se ha descrito como efecto secundario: hipertensión, trombosis, síntomas “flu-like” (similares a los de la gripe), hipercalemia.

Uso para personas de más de 65 años de edad:

No fueron establecidas la seguridad y eficacia de eritropoyetina humana recombinante en ancianos.

Niños:

No fueron establecidas la seguridad y eficacia de eritropoyetina humana recombinante en niños.

Uso durante el embarazo y lactación:

Durante la gestación y lactación, este medicamento deberá ser administrado solamente en casos de extrema necesidad. No se conoce los efectos de la administración de eritropoyetina durante este período sobre el feto o recién nacido, o sobre la capacidad reproductiva.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas:

Las interacciones medicamentosas mencionadas a continuación fueron seleccionadas en vista de su potencial clínico (no ocurren necesariamente).

Nota: Combinaciones que contengan alguno de esos medicamentos, pueden interactuar con la eritropoyetina.

Agentes antihipertensivos:

La eritropoyetina aumenta la presión sanguínea, posiblemente el nivel de hipertensión, especialmente cuando el hematocrito crece rápidamente, se aconseja la administración de una terapia antihipertensiva más intensiva (aumento en la dosis, administración adicional y/o medicamentos más potentes), como un control en la presión sanguínea.

Heparina:

Un aumento en la dosis de heparina puede ser exigida en pacientes que reciben hemodiálisis, porque la eritropoyetina humana recombinante aumenta el volumen

celular sanguíneo, que puede llevar a la coagulación en el dializador y/o acceso vascular.

Suplementos de hierro:

Algunos médicos recomiendan la suplementación de hierro por vía oral o, endovenosa, así como el dextrano, por aumentar la eritropoyesis.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis inicial:

Para el tratamiento inicial, cuando sea necesario, la dosis deberá ser aumentada de 15-25 U.I./Kg tres veces a la semana, con intervalos de 2 semanas, o mejor, después de dos semanas del tratamiento inicial, a 40-55 U.I./Kg tres veces a la semana, y si necesario aumentar, llegar a 60-75 U.I./Kg hasta alcanzar un nivel óptimo de hemoglobina de 10-12 g/dL (hematocrito 30-35%).

Los niveles de hierro deben ser analizados antes y durante el tratamiento. En caso de deficiencia de hierro se puede administrar hierro por vía oral o intravenosa. Las reservas de hierro pueden bajar de forma rápida al iniciar el tratamiento y normalmente, el nivel de hierro ferritina debe ser mantenido cerca de 100 ng/mL, antes y durante el tratamiento.

Si la hemoglobina del paciente aumentar muy rápidamente (cerca de 2 g/dL a la semana), el tratamiento con Eritromax[®] debe ser reducido o suspendido y reiniciado con dosis menores, cuando son restablecidos los niveles deseados.

Antes de iniciar el tratamiento, deberán ser tenidos en cuenta otras causas de anemia (deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, intoxicación con aluminio, deficiencia de hierro, infecciones, etc), caso contrario, la eficiencia de la eritropoyetina no puede ser garantizada.

El límite máximo de la dosis de este medicamento, de 225 U.I./Kg a la semana, no debe jamás ser sobrepasado sin ser analizados previamente otros factores que pueden contribuir para la falta de respuesta de la eritropoyesis. Los pacientes con medula ósea funcional, reservas de hierro y exenta de infecciones, normalmente responden al tratamiento con 50 U.I./Kg (o menos) tres veces a la semana y llegan a los niveles esperados en 3-6 semanas.

Tratamiento prolongado:

Se recomienda una dosis media de mantenimiento de 60-100 U.I./Kg a la semana, dividida en 2 a 3 dosis.

Una vez que la dosis de mantenimiento es establecida, el hematocrito/hemoglobina debe ser analizado semanalmente. Si la respuesta hematológica indica la necesidad de una dosis de mantenimiento que exceda a 100-125 U.I./Kg a la semana, se debe analizar detalladamente el nivel de hierro, pérdida de sangre, condiciones inflamatorias, infecciones, exceso de aluminio y otras causas de hipoplasia de medula ósea y entonces solamente así la dosis de

Eritromax[®] podrá ser aumentada en niveles escalonados de 15-25 U.I./Kg por dosis durante un período de 3-4 semanas, bajo la supervisión de un médico. No se recomienda exceder 200 U.I./Kg tres veces a la semana. En pacientes con reservas bajas de hierro, o con infecciones, o con intoxicación por aluminio, el efecto de la eritropoyetina puede ser retardado o reducido.

Sobredosis:

La dosis máxima que puede ser administrada en dosis única o múltiples dosis no fue determinada.

Dosis mayores que 1.500 U.I./Kg por tres o cuatro semanas fueron administradas sin ser observado efecto tóxico directo. La terapia con Eritromax[®] puede resultar en policitemia si el hematocrito no es cuidadosamente monitoreado y la dosis apropiadamente ajustada. Si el valor del hematocrito excediera los niveles esperados, el tratamiento con Eritromax[®] podrá ser interrumpido temporalmente hasta volver a los valores propuestos; la terapia podrá ser mantenida utilizándose dosis bajas. Una flebotomía podrá ser indicada en caso de constatarse un nivel muy elevado de hemoglobina y/o hematocrito.

Vía de Administración: IV/SC

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto Rev. Julio/2015 7000191-08

Sin embargo, la Sala considera que el interesado debe allegar un plan de gestión de riesgos junto con el Registro Sanitario con el fin de generar información poscomercialización robusta que se pueda relacionar con la información de seguridad del producto.

3.1.3.13. OMNITROPE SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 10 mg / 1.5 mL

Expediente : 20022714
 Radicado : 2015144022
 Fecha : 01/07/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.
 Fabricante : Sandoz GMBH

Composición: Cada 1.5 mL contiene 10 mg de somatropina recombinante (30 U.I.)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Lactantes, niños y adolescentes con: trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento (GH); trastorno del crecimiento asociado a síndrome de Turner; trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica; trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) < 2.5 y $sds < -1$ ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de -2 desviación estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) $sds < 0$ durante el último año) a los cuatro años de edad o más.; el síndrome de Prader - Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal.

El diagnóstico de spw debe ser confirmado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos: Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento, se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento.

En los pacientes con un comienzo de deficiencia gh aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal). Se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de ig-i ($sds < -2$) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Posología: La posología y la pauta de dosificación deben individualizarse; trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento en los pacientes pediátricos; en términos generales se recomienda una dosis de 0.025 a 0.035 mg / kg de peso corporal por día o de 0.7 a 1.0 mg/ m (2) (metro cuadrado) de superficie corporal por día incluso dosis más altas han sido utilizadas. síndrome de Prader Willi para la mejora del crecimiento y composición corporal en los pacientes pediátricos: en general se recomienda una dosis de 0.035 mg/kg de peso corporal por día o 1.0 mg / metro cuadrado de superficie corporal por día, no exceder las dosis diarias de 2.7 mg.; trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner: se recomienda una dosis de 0.045 a 0.050 mg/kg de peso corporal al día o 1.4 mg/ metro cuadrado de superficie corporal; trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica: se recomienda una dosis de 1.4 mg/ metro cuadrado de superficie corporal al día (de 0.045 a 0.050 mg/kg de peso corporal al día); trastorno del crecimiento en los niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (epg): se recomienda una dosis de 0.035 mg/kg de peso corporal pro día o (1 mg/metro cuadrado de superficie corporal por día)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes: La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral. Debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de inicial el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardiaca abdominal aguda o enfermedades similares no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y Advertencias: La dosis diaria máxima recomendada no debe ser excedida.

Sensibilidad a insulina:

Somatropina puede inducir un estado de resistencia a la insulina. Para pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste cuando se instituye la terapia de somatropina. Los pacientes con diabetes, intolerancia a la glucosa, o factores de riesgo adicionales para diabetes deben ser monitoreados de cerca durante la terapia de somatropina.

Función tiroidea:

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extra tiroidea de T_4 a T_3 , que puede resultar en una reducción del T_4 sérico y un aumento de las concentraciones séricas de T_3 . Si bien los niveles hormonales tiroideos periféricos han permanecido dentro de los rangos de referencia de sujetos sanos, teóricamente puede presentarse hipotiroidismo en sujetos con hipotiroidismo subclínico. Por esta razón, es necesario proceder al monitoreo de la función tiroidea en todos los pacientes. En pacientes con hipopituitarismo en la terapia estándar de remplazo, el efecto potencial del tratamiento con la hormona de crecimiento en la función tiroidea debe ser monitoreado de cerca.

En la deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad.

En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los pacientes que cojeen durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

En infantes sobrevivientes de cáncer, se ha reportado un riesgo incrementado de un segundo neoplasma en pacientes tratados con somatropina después de su primer neoplasma. Tumores intracraneales, en particular meningiomas, en pacientes tratados con radiación a la cabeza para el primer neoplasma, fueron los más comunes de estos segundos neoplasmas.

Hipertensión craneana benigna:

En caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema papilar. Si se confirma el edema papilar, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneana benigna y, si es apropiado, se deberá discontinuar el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, las evidencias son insuficientes para poder recomendar un procedimiento específico sobre la continuación del tratamiento con hormonas de crecimiento en pacientes con hipertensión craneana resuelta. Si el tratamiento de hormonas de crecimiento es retomado, se requiere el monitoreo cuidadoso para síntomas de hipertensión craneana.

Leucemia:

Se ha reportado la ocurrencia de leucemia en un número reducido de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, algunos de los cuales fueron tratados con somatropina. Sin embargo, no hay evidencias de que la incidencia aumente en los receptores de hormonas de crecimiento sin factores de predisposición.

Anticuerpos:

Tal como ocurre con todos los productos con contenido de somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a somatropina. Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en cerca del 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no produce efecto en la tasa de crecimiento. Las pruebas para anticuerpos de somatropina deben ser realizadas en todos los pacientes que presenten falta de respuesta sin explicación.

Pacientes mayores:

La experiencia con pacientes mayores de 80 años es limitada. Los pacientes mayores pueden ser más sensibles a la acción de somatropina, por lo que pueden tener más probabilidad de presentar reacciones adversas.

Enfermedad crítica aguda:

Los efectos de somatropina en la recuperación fueron estudiados en dos estudios placebo controlado que incluyeron a 522 pacientes adultos con enfermedad crítica que presentaron complicaciones tras una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma accidental múltiple o falla respiratoria aguda.

La mortalidad fue más elevada en pacientes tratados con 5.3 o 8 mg de somatropina, 42% vs. 19%. Con base en esa información, estos tipos de pacientes no deben ser tratados con somatropina. Como no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia de sustitución de hormonas de crecimiento en pacientes con enfermedad crítica aguda, los beneficios del tratamiento continuado en esta situación deben ser sopesados frente a los riesgos potenciales.

En todos los pacientes que desarrollen otra enfermedad crítica aguda o una similar, el posible beneficio del tratamiento con somatropina debe ser sopesado frente al riesgo potencial involucrado.

Síndrome de Prader-Willi:

En pacientes con PWS, el tratamiento debe ser siempre en combinación con una dieta con restricción de calorías.

Hay reportes de fatalidades asociadas con el uso de la hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con PWS quienes tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa (pacientes con peso o altura superior a 200%), historia de deterioro respiratorio o apnea del sueño o infección respiratoria no identificada. Los pacientes con uno o más de estos factores de riesgo pueden tener riesgo incrementado.

Antes del inicio del tratamiento con somatropina, los pacientes con PWS, signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores, apnea del sueño o infecciones respiratorias deben ser evaluados.

Si se observan hallazgos patológicos durante la evaluación de la obstrucción de las vías respiratorias superiores, el niño debe ser remitido a un especialista de oído, nariz y garganta para el tratamiento y resolución de la perturbación respiratoria antes de iniciar el tratamiento con hormonas de crecimiento.

La apnea del sueño debe ser evaluada antes del inicio del tratamiento con hormonas de crecimiento por medio de métodos reconocidos como sean la polisomnografía u oximetría durante la noche, y monitoreados si hay sospecha de apnea del sueño.

Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes muestran signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores (incluyendo inicio o aumento de la ronquera), habrá que interrumpir el tratamiento y proceder a una nueva evaluación de ENT.

Todos los pacientes con PWS deben ser monitoreados si hay sospecha de apnea del sueño.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos de infección respiratoria, que deben ser diagnosticados lo más pronto posible y tratados agresivamente.

Todos los pacientes con PWS deben tener control de peso efectivo antes y durante el tratamiento con hormonas de crecimiento.

La escoliosis es común en pacientes con PWS. La escoliosis puede progresar en cualquier niño durante el crecimiento rápido. Los signos de escoliosis pueden ser monitoreados durante el tratamiento.

La experiencia con el tratamiento prolongado en adultos y en pacientes con PWS es limitada.

Niños pequeños para la edad de gestación (small for gestational age, SGA):
En niños pequeños con SGA, se deben excluir otras razones médicas o tratamientos que podrían explicar la perturbación del crecimiento antes de dar inicio al tratamiento.

En niños SGA, se recomienda medir la insulina y la glucosa sanguínea en ayuno antes del inicio del tratamiento, y de ahí en adelante cada año. En pacientes con aumento de riesgo de diabetes mellitus (por ej. historia familiar de diabetes, obesidad, resistencia severa a la insulina, acanthosis nigricans), se debe realizar la prueba de tolerancia a la glucosa oral (oral glucose tolerance testing, OGTT). Si se presenta diabetes manifiesta, no se debe administrar la hormona de crecimiento.

En niños SGA, se recomienda medir el nivel de IGF-I antes del inicio del tratamiento y de ahí en adelante dos veces al año. Si en las mediciones repetidas de los niveles de IGF-I exceden +2 SD comparadas con las referencias existentes para la edad y el estado de pubertad, el ratio IGF-I / IGFBP-3 puede tenerse en cuenta para considerar el ajuste de dosis.

La experiencia con el inicio del tratamiento en pacientes SGA cercanos al inicio de la pubertad es limitada. Por esta razón, no se recomienda iniciar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada.

Parte del aumento de estatura obtenido al tratar niños de baja estatura nacidos con SGA con la hormona de crecimiento puede perderse si el tratamiento es suspendido antes de que alcance la estatura final.

Insuficiencia renal crónica:

En la insuficiencia renal crónica, la función renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de iniciar la terapia. Para verificar la perturbación del crecimiento, se debe acompañar el crecimiento durante un año antes de la institución de la terapia. Durante este periodo, el tratamiento conservador para la insuficiencia renal (que incluye control de la acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional) ya debe estar establecido y debe ser mantenido durante el tratamiento.

El tratamiento debe ser discontinuado en caso de trasplante renal.

Hasta la fecha, no hay disponibles datos sobre la estatura final en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con somatropina.

Pancreatitis en los niños:

Los niños tratados con somatropina tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis comparados con los adultos tratados con somatropina. Si bien es rara, se debe considerar la pancreatitis en niños tratados con somatropina quienes desarrollen dolor abdominal

Dosificación y Grupo Etario: Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m²), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):
Poco común: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

Poco comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección[§]

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo[‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:
No conocidas: Artralgia*, Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:
Comunes: Reacción en el sitio de inyección\$
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:
No conocido: Diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:
Poco común: Artralgia*
No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:
Comunes: Reacción en el sitio de inyección\$
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clinicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):
No conocido: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición:
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:
Común: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:
Común: Artralgia*, Mialgia*,
No conocidas: rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:
Comunes: Edema periférico*
No conocidas: Reacción en el sitio de inyección[§]

Investigaciones:
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo[‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición:
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:
Comun: Parestesia*, síndrome del túnel carpal

No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

Muy Común: Artralgia*,

Común: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección[§]

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reducción de niveles de cortisol sérico:

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi:

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia:

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento. Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

Otras reacciones adversas:

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

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. 2016005428 generado por concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.1.3.6., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para renovación de registro sanitario
- Inserto versión enero de 2015 radicado bajo número 2015108994

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2016, numeral 3.1.3.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

Composición: Cada 1.5 mL contiene 10 mg de somatropina recombinante (30 U.I.)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Lactantes, niños y adolescentes con: trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento (GH); trastorno del crecimiento asociado a síndrome de Turner; trastorno del crecimiento asociado a

insuficiencia renal crónica; trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) < 2.5 y sds < -1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de - 2 desviación estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) sds < 0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más.; el síndrome de Prader - Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal.

El diagnóstico de spw debe ser confirmado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos: Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento, se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento.

En los pacientes con un comienzo de deficiencia gh aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal). Se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de ig-i (sds < -2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Posología: La posología y la pauta de dosificación deben individualizarse; trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento en los pacientes pediátricos; en términos generales se recomienda una dosis de 0.025 a 0.035 mg / kg de peso corporal por día o de 0.7 a 1.0 mg/ m² (metro cuadrado) de superficie corporal por día incluso dosis más altas han sido utilizadas. síndrome de Prader Willi para la mejora del crecimiento y composición corporal en los pacientes pediátricos: en general se recomienda una dosis de 0.035 mg/kg de peso corporal por día o 1.0 mg / metro cuadrado de superficie corporal por día, no exceder las dosis diarias de 2.7 mg.; trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner: se recomienda una dosis de 0.045 a 0.050 mg/kg de peso corporal al día o 1.4 mg/ metro cuadrado de superficie corporal; trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica: se recomienda una dosis de 1.4 mg/ metro cuadrado de superficie corporal al día (de 0.045 a 0.050 mg/kg de peso corporal al día); trastorno del crecimiento en los niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (epg): se recomienda una dosis de 0.035 mg/kg de peso corporal pro día o (1 mg/metro cuadrado de superficie corporal por día)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes: La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral. Debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de iniciar el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardiaca abdominal aguda o enfermedades similares no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y Advertencias: La dosis diaria máxima recomendada no debe ser excedida.

Sensibilidad a insulina:

Somatropina puede inducir un estado de resistencia a la insulina. Para pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste cuando se instituye la terapia de somatropina. Los pacientes con diabetes, intolerancia a la glucosa, o factores de riesgo adicionales para diabetes deben ser monitoreados de cerca durante la terapia de somatropina.

Función tiroidea:

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extra tiroidea de T_4 a T_3 , que puede resultar en una reducción del T_4 sérico y un aumento de las concentraciones séricas de T_3 . Si bien los niveles hormonales tiroideos periféricos han permanecido dentro de los rangos de referencia de sujetos sanos, teóricamente puede presentarse hipotiroidismo en sujetos con hipotiroidismo subclínico. Por esta razón, es necesario proceder al monitoreo de la función tiroidea en todos los pacientes. En pacientes con hipopituitarismo en la terapia estándar de remplazo, el efecto potencial del tratamiento con la hormona de crecimiento en la función tiroidea debe ser monitoreado de cerca.

En la deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad.

En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los pacientes que cojeen durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

En infantes sobrevivientes de cáncer, se ha reportado un riesgo incrementado de un segundo neoplasma en pacientes tratados con somatropina después de su primer neoplasma. Tumores intracraneales, en particular meningiomas, en pacientes tratados con radiación a la cabeza para el primer neoplasma, fueron los

más comunes de estos segundos neoplasmas.

Hipertensión craneana benigna:

En caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema papilar. Si se confirma el edema papilar, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneana benigna y, si es apropiado, se deberá discontinuar el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, las evidencias son insuficientes para poder recomendar un procedimiento específico sobre la continuación del tratamiento con hormonas de crecimiento en pacientes con hipertensión craneana resuelta. Si el tratamiento de hormonas de crecimiento es retomado, se requiere el monitoreo cuidadoso para síntomas de hipertensión craneana.

Leucemia:

Se ha reportado la ocurrencia de leucemia en un número reducido de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, algunos de los cuales fueron tratados con somatropina. Sin embargo, no hay evidencias de que la incidencia aumente en los receptores de hormonas de crecimiento sin factores de predisposición.

Anticuerpos:

Tal como ocurre con todos los productos con contenido de somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a somatropina. Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en cerca del 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no produce efecto en la tasa de crecimiento. Las pruebas para anticuerpos de somatropina deben ser realizadas en todos los pacientes que presenten falta de respuesta sin explicación.

Pacientes mayores:

La experiencia con pacientes mayores de 80 años es limitada. Los pacientes mayores pueden ser más sensibles a la acción de somatropina, por lo que pueden tener más probabilidad de presentar reacciones adversas.

Enfermedad crítica aguda:

Los efectos de somatropina en la recuperación fueron estudiados en dos estudios placebo controlado que incluyeron a 522 pacientes adultos con enfermedad crítica que presentaron complicaciones tras una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma accidental múltiple o falla respiratoria aguda.

La mortalidad fue más elevada en pacientes tratados con 5.3 o 8 mg de somatropina, 42% vs. 19%. Con base en esa información, estos tipos de pacientes no deben ser tratados con somatropina. Como no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia de sustitución de hormonas de crecimiento en

pacientes con enfermedad crítica aguda, los beneficios del tratamiento continuado en esta situación deben ser sopesados frente a los riesgos potenciales.

En todos los pacientes que desarrollen otra enfermedad crítica aguda o una similar, el posible beneficio del tratamiento con somatropina debe ser sopesado frente al riesgo potencial involucrado.

Síndrome de Prader-Willi:

En pacientes con PWS, el tratamiento debe ser siempre en combinación con una dieta con restricción de calorías.

Hay reportes de fatalidades asociadas con el uso de la hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con PWS quienes tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa (pacientes con peso o altura superior a 200%), historia de deterioro respiratorio o apnea del sueño o infección respiratoria no identificada. Los pacientes con uno o más de estos factores de riesgo pueden tener riesgo incrementado.

Antes del inicio del tratamiento con somatropina, los pacientes con PWS, signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores, apnea del sueño o infecciones respiratorias deben ser evaluados.

Si se observan hallazgos patológicos durante la evaluación de la obstrucción de las vías respiratorias superiores, el niño debe ser remitido a un especialista de oído, nariz y garganta para el tratamiento y resolución de la perturbación respiratoria antes de iniciar el tratamiento con hormonas de crecimiento.

La apnea del sueño debe ser evaluada antes del inicio del tratamiento con hormonas de crecimiento por medio de métodos reconocidos como sean la polisomnografía u oximetría durante la noche, y monitoreados si hay sospecha de apnea del sueño.

Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes muestran signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores (incluyendo inicio o aumento de la ronquera), habrá que interrumpir el tratamiento y proceder a una nueva evaluación de ENT.

Todos los pacientes con PWS deben ser monitoreados si hay sospecha de apnea del sueño.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos de infección respiratoria, que deben ser diagnosticados lo más pronto posible y tratados agresivamente.

Todos los pacientes con PWS deben tener control de peso efectivo antes y durante el tratamiento con hormonas de crecimiento.

La escoliosis es común en pacientes con PWS. La escoliosis puede progresar en cualquier niño durante el crecimiento rápido. Los signos de escoliosis pueden ser monitoreados durante el tratamiento.

La experiencia con el tratamiento prolongado en adultos y en pacientes con PWS es limitada.

Niños pequeños para la edad de gestación (small for gestational age, SGA):
En niños pequeños con SGA, se deben excluir otras razones médicas o tratamientos que podrían explicar la perturbación del crecimiento antes de dar inicio al tratamiento.

En niños SGA, se recomienda medir la insulina y la glucosa sanguínea en ayuno antes del inicio del tratamiento, y de ahí en adelante cada año. En pacientes con aumento de riesgo de diabetes mellitus (por ej. historia familiar de diabetes, obesidad, resistencia severa a la insulina, acanthosis nigricans), se debe realizar la prueba de tolerancia a la glucosa oral (oral glucose tolerance testing, OGTT). Si se presenta diabetes manifiesta, no se debe administrar la hormona de crecimiento.

En niños SGA, se recomienda medir el nivel de IGF-I antes del inicio del tratamiento y de ahí en adelante dos veces al año. Si en las mediciones repetidas de los niveles de IGF-I exceden +2 SD comparadas con las referencias existentes para la edad y el estado de pubertad, el ratio IGF-I / IGFBP-3 puede tenerse en cuenta para considerar el ajuste de dosis.

La experiencia con el inicio del tratamiento en pacientes SGA cercanos al inicio de la pubertad es limitada. Por esta razón, no se recomienda iniciar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada.

Parte del aumento de estatura obtenido al tratar niños de baja estatura nacidos con SGA con la hormona de crecimiento puede perderse si el tratamiento es suspendido antes de que alcance la estatura final.

Insuficiencia renal crónica:

En la insuficiencia renal crónica, la función renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de iniciar la terapia. Para verificar la perturbación del crecimiento, se debe acompañar el crecimiento durante un año antes de la

institución de la terapia. Durante este periodo, el tratamiento conservador para la insuficiencia renal (que incluye control de la acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional) ya debe estar establecido y debe ser mantenido durante el tratamiento.

El tratamiento debe ser discontinuado en caso de trasplante renal.

Hasta la fecha, no hay disponibles datos sobre la estatura final en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con somatropina.

Pancreatitis en los niños:

Los niños tratados con somatropina tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis comparados con los adultos tratados con somatropina. Si bien es rara, se debe considerar la pancreatitis en niños tratados con somatropina quienes desarrollen dolor abdominal

Dosificación y Grupo Etario: Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m²), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado el médico.

Vía de Administración: Subcutanea

Interacciones: El tratamiento concomitante con glucocorticoides puede inhibir los efectos promotores del crecimiento de los productos con contenido de somatropina. Siendo así, los pacientes tratados con glucocorticoides deben ser objeto de monitoreo cuidadoso de su crecimiento para evaluar el potencial impacto del tratamiento con glucocorticoides en el crecimiento

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugiere que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Efectos Adversos: Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el

edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):

Poco común: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

Poco comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculoesquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección[§]

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

No conocidas: Artralgia*, Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Comunes: Reacción en el sitio de inyección[§]

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: Diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

Poco común: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Comunes: Reacción en el sitio de inyección§

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con

reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clinicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

Común: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

Común: Artralgia*, Mialgia*,

No conocidas: rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección§

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente

relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

Comun: Parestesia*, síndrome del túnel carpal

No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

Muy Común: Artralgia*,

Común: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección[§]

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reducción de niveles de cortisol sérico:

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi:

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia:

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento. Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

Otras reacciones adversas:

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión enero de 2015 radicado bajo número 2015108994.

3.1.3.14. TETANUS GAMMA KEDRION® 250 UI/1 mL

Expediente : 20044389
 Radicado : 2015159840
 Fecha : 13/07/2016
 Interesado : Fiac S.A.S
 Fabricante : Kedrion S.P.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 1ml de solución inyectable contiene proteína humana 100 - 180 mg de los cuales inmunoglobulina G (IGG) es no menos de 90% con anticuerpos contra la toxina tetánica 250 UI.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis en personas con heridas recientes que puedan estar contaminadas con esporas tetánicas y que no hayan sido vacunadas durante los 10 últimos años o cuya vacunación haya sido incompleta o se desconozca. Tratamiento de tétanos manifestados clínicamente. la vacuna antitetánica activa siempre se debe administrar conjuntamente con la inmunoglobulina tetánica a menos que existan contraindicaciones o la confirmación de una adecuada vacunación.

Contraindicaciones:

El riesgo de la enfermedad del tétano una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que este pudiera tener. No debe mezclarse con otros medicamentos. Debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en período de lactancia. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas humanas o a alguno de los componentes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias: Seguridad viral: Cuando los productos son elaborados de sangre o plasma humano, se toman ciertas medidas para prevenir que pasen infecciones a los pacientes. Estas incluyen la selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma para asegurar la exclusión del riesgo de que sean portadoras de infecciones, y la prueba de cada donación y pools de plasma en busca de signos de virus/infecciones. Los

fabricantes de estos productos también incluyen los pasos en el procesamiento de la sangre o plasma que pueda inactivar o remover los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran las mediciones preparadas de sangre humana o plasma, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir una infección. Esto también se aplica a cualquier virus desconocido o emergente u otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (VHA).

Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra los virus no encapsulados tales como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no se han asociado con hepatitis A o infecciones parvovirus B19, posiblemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, los cuales está contenidos en el producto, son protectores.

Es sumamente recomendable que cada vez que se administre Tetanus Gamma a un paciente, se registren el nombre y el número del lote del producto con la finalidad de mantener un enlace entre el paciente y el lote del producto.

Embarazo y lactancia: En ensayos clínicos controlados no se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso durante el embarazo humano. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se prevé ningún efecto dañino en el curso de la gestación, ni en el feto, ni en el recién nacido.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar algún medicamento.

Efectos en la capacidad para manejar vehículos y operar maquinaria: No se ha observado ningún efecto que altere la capacidad para manejar vehículos y operar maquinaria.

Reacciones adversas:

Como todas las medicinas, Tetanus Gamma puede causar efectos secundarios, aunque no sucede con todas las personas. No existe información sólida sobre la frecuencia de los efectos colaterales obtenida de los ensayos clínicos. Se ha informado sobre los siguientes efectos colaterales:

Clasificación de Órganos y Sistemas	Efectos Colaterales
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
Trastornos cardíacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión

Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea, eritema, picazón, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo conectivo	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, malestar general, escalofrío En la zona de inyección: hinchazón, dolor, eritema, induración, calor, prurito, erupción, picazón.

Interacciones:

Vacunas con virus vivos atenuados.

La administración de la inmunoglobulina puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmune para las vacunas con virus vivos atenuados tales como rubéola, paperas y varicela durante un período hasta de 3 meses. Después de la administración de este producto, un intervalo de por lo menos 3 meses debe transcurrir antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por cinco meses.

Interferencia con la prueba serológica

Después de la inyección de la inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos pasivamente transferidos a la sangre del paciente pueden tener resultados positivos engañosos en la prueba serológica.

La transmisión pasiva de los anticuerpos para los antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B, D pueden interferir con algunas pruebas serológicas para los anticuerpos contra los glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina (Prueba de Coombs).

Incompatibilidades

La inmunoglobulina tetánica humana no se debe mezclar con otros medicamentos.

Avise a su médico o a su farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente cualquier otra medicina, incluso medicinas obtenidas sin prescripción médica.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Profilaxis de heridas propensas a contraer tétano:

250 UI, a menos que se piense que el riesgo es extremadamente alto; la dosis se puede aumentar a 500 UI, en:

Heridas infectadas, donde no se puede lograr tratamiento quirúrgico adecuado dentro de las 24 horas.

Heridas profundas o contaminadas con daño tisular y oxígeno reducido, así como lesión externa del cuerpo (por ejemplo, mordeduras, picaduras o balas).

Terapia del tétano manifestado clínicamente

Diversos estudios sugieren el valor de la inmunoglobulina tetánica humana en el tratamiento de tétano manifestado clínicamente, usando dosis únicas de 3000 a 6000 UI en combinación con otros procedimientos clínicos adecuados.

Vía de administración: Intramuscular

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. 2016005156 generado por concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.3.3., para continuar con la aprobación de la Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

Composición:

Cada jeringa prellenada con 1ml de solución inyectable contiene proteína humana 100 -180 mg de los cuales inmunoglobulina G (IGG) es no menos de 90% con anticuerpos contra la toxina tetánica 250 UI.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis en personas con heridas recientes que puedan estar contaminadas con esporas tetánicas y que no hayan sido vacunadas durante los 10 últimos años o cuya vacunación haya sido incompleta o se desconozca. Tratamiento de tétanos manifestados clínicamente. La vacuna antitetánica activa siempre se debe administrar conjuntamente con la inmunoglobulina tetánica a menos que existan contraindicaciones o la confirmación de una adecuada vacunación.

Contraindicaciones:

El riesgo de la enfermedad del tétano una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que este pudiera tener. No debe mezclarse con otros medicamentos. Debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en período de lactancia. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas humanas o a alguno de los componentes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias: Seguridad viral: Cuando los productos son elaborados de sangre o plasma humano, se toman ciertas medidas para prevenir que pasen infecciones a los pacientes. Estas incluyen la selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma para asegurar la exclusión del riesgo de que sean portadoras de infecciones, y la prueba de cada donación y pools de plasma en busca de signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos productos también incluyen los pasos en el procesamiento de la sangre o plasma que pueda inactivar o remover los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran las mediciones preparadas de sangre humana o plasma, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir una infección. Esto también se aplica a cualquier virus desconocido o emergente u otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (VHA).

Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra los virus no encapsulados tales como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no se han asociado con hepatitis A o infecciones parvovirus B19, posiblemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, los cuales están contenidos en el producto, son protectores.

Es sumamente recomendable que cada vez que se administre Tetanus Gamma a un paciente, se registren el nombre y el número del lote del producto con la finalidad de mantener un enlace entre el paciente y el lote del producto.

Embarazo y lactancia: En ensayos clínicos controlados no se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso durante el embarazo humano. La

experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se prevé ningún efecto dañino en el curso de la gestación, ni en el feto, ni en el recién nacido.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar algún medicamento.

Efectos en la capacidad para manejar vehículos y operar maquinaria: No se ha observado ningún efecto que altere la capacidad para manejar vehículos y operar maquinaria.

Reacciones adversas:

Como todas las medicinas, Tetanus Gamma puede causar efectos secundarios, aunque no sucede con todas las personas. No existe información sólida sobre la frecuencia de los efectos colaterales obtenida de los ensayos clínicos. Se ha informado sobre los siguientes efectos colaterales:

Clasificación de Órganos y Sistemas	Efectos Colaterales
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
Trastornos cardíacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea, eritema, picazón, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, malestar general, escalofrío En la zona de inyección: hinchazón, dolor, eritema, induración, calor, prurito, erupción, picazón.

Interacciones:

Vacunas con virus vivos atenuados.

La administración de la inmunoglobulina puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmune para las vacunas con virus vivos atenuados tales como rubéola, paperas y varicela durante un período hasta de 3 meses. Después de la administración de este producto, un intervalo de por lo menos 3 meses debe transcurrir antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por cinco meses.

Interferencia con la prueba serológica

Después de la inyección de la inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos pasivamente transferidos a la sangre del paciente pueden tener resultados positivos engañosos en la prueba serológica.

La transmisión pasiva de los anticuerpos para los antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B, D pueden interferir con algunas pruebas serológicas para los anticuerpos contra los glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina (Prueba de Coombs).

Incompatibilidades

La inmunoglobulina tetánica humana no se debe mezclar con otros medicamentos.

Avise a su médico o a su farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente cualquier otra medicina, incluso medicinas obtenidas sin prescripción médica.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Profilaxis de heridas propensas a contraer tétano:

250 UI, a menos que se piense que el riesgo es extremadamente alto; la dosis se puede aumentar a 500 UI, en:

Heridas infectadas, donde no se puede lograr tratamiento quirúrgico adecuado dentro de las 24 horas.

Heridas profundas o contaminadas con daño tisular y oxígeno reducido, así como lesión externa del cuerpo (por ejemplo, mordeduras, picaduras o balas).

Terapia del tétano manifestado clínicamente

Diversos estudios sugieren el valor de la inmunoglobulina tetánica humana en el tratamiento de tétano manifestado clínicamente, usando dosis únicas de 3000 a 6000 UI en combinación con otros procedimientos clínicos adecuados.

Vía de administración: Intramuscular

Condición de venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.15. ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

Expediente : 19968466
 Radicado : 2015158356
 Fecha : 13/07/2016
 Interesado : Centro de Inmunología Molecular
 Fabricante : Laboratorios Delta S.A.

Composición: Cada vial por 1 mL contiene 4000 UI eritropoyetina humana recombinante tipo alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de estados originados en la deficiencia relativa o absoluta de eritropoyetina sérica tales como: tratamiento de la anemia asociada con falla renal crónica, en pacientes pediátricos y adultos en hemodiálisis y en diálisis peritoneal. Tratamiento de anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos, con insuficiencia renal en pacientes adultos todavía no sometidos a diálisis. Tratamiento de la anemia y reducción de la transfusión en pacientes adultos con cáncer (que tengan neoplasias no mieloides) recibiendo o no recibiendo quimioterapia. tratamiento de la anemia en pacientes adultos hiv infectados sintomáticos, tratados con azt y que tienen niveles endógenos de eritropoyetina £500mu/ml. para facilitar la extracción sanguínea autóloga dentro de un programa de donación previa y para disminuir el riesgo de transfusiones de sangre alógena en pacientes con valores de hematocrito de 33-39%, a quienes se les ha programado una cirugía mayor y se espera requieran más sangre de la que pueda ser obtenida por técnicas de extracción autóloga en ausencia de epoetin alfa. en pacientes adultos que padecen de anemia leve o moderada (hemoglobina >10 y =13g/dl, 6.2 – 8.1mmol/l, sin deficiencia de hierro), a quienes se les ha programado una cirugía, con una expectativa de pérdida de sangre moderada (2-4 unidades de bien 900 a 1800ml), para reducir la necesidad de transfusiones de sangre alógena y facilitar la recuperación eritropoyética.

Contraindicaciones:

Pacientes que han desarrollado anticuerpos mediados por aplasia pura de glóbulos rojos después de un tratamiento con alguna eritropoyetina no deberán recibir epoetin alfa o alguna otra eritropoyetina. Hipertensión no controlada. Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes. Todas las contraindicaciones asociadas con programas de pre-donación de sangre autóloga se deberán observar en pacientes

que están suplementados con eprex. El uso de epoetin alfa en pacientes programados en cirugías ortopédicas electivas y que no participan en un programa de transfusión autóloga predepositada, está contraindicado para aquellos pacientes que presenten enfermedad coronaria severa, arterial periférica, enfermedad vascular cerebral o carótida, incluyendo pacientes con reciente infarto del miocardio o accidente cerebrovascular. Pacientes en cirugía que por alguna razón no han recibido adecuado tratamiento antitrombótico.

Precauciones y advertencias:

General:

La administración parenteral de cualquier producto biológico debe ser cuidadosa y tomadas las precauciones debidas en caso de alergia o de reacción inesperada. En los ensayos clínicos se observaron ocasionalmente rash cutáneos; sin embargo, no se observó ninguna reacción alérgica sistémica ni reacción anafiláctica.

Respuesta disminuida o retardada:

Si el paciente no responde al tratamiento o falla el mantenimiento de la respuesta a las dosis en el rango recomendado, esto puede deberse a las siguientes etiologías:

1. Deficiencia de hierro. Todos los pacientes requieren un suplemento de hierro
2. Infecciones subyacentes, procesos inflamatorios o procesos malignos
3. Pérdida de sangre oculta
4. Enfermedades hematológicas subyacentes, por ej, talasemia, anemia refractaria y otro síndrome mielodisplásico.
5. Deficiencias de vitaminas, ácido fólico.
6. Hemólisis.
7. Intoxicación por aluminio
8. Osteítis por fibrosis quística
9. Hiperparatiroidismo secundario

Hematología:

Se ha observado muy raramente en algunos de los pacientes tratados con eritropoyetina una exacerbación de porfiria; sin embargo, no se ha podido comprobar el incremento de excreción de metabolitos de las porfirinas en voluntarios sanos. No obstante, Eritropoyetina debe ser utilizada cautelosamente en pacientes por porfiria.

Evaluación del hierro:

Durante el tratamiento con Eritropoyetina puede desarrollarse deficiencia de hierro absoluta o funcional. El déficit funcional con ferritina normal y saturación baja de

transferrina se debe a la incapacidad para movilizar hierro de los depósitos de forma rápida y que sostenga el aumento en la eritropoyesis. La saturación de transferrina debe ser el 20% y ferritina 100 ng/mL.

Antes y durante el tratamiento con Eritropoyetina debe evaluarse el estado del hierro corporal.

Todos los pacientes requerirán suplemento de hierro para una eritropoyesis efectiva.

Uso en embarazo y lactancia:

Eritropoyetina debe ser administrada durante los períodos de embarazo y lactancia sólo en caso claramente necesario y si existe un balance riesgo-beneficio adecuado para la madre y el feto. No se conoce si la Eritropoyetina puede causar perjuicios fetales al ser administrada a mujeres embarazadas o bien si puede afectar la capacidad reproductora.

Monitoreo de laboratorio:

El hematocrito debe ser determinado una vez por semana hasta que se alcance el valor diana y se establezca la dosis de mantenimiento. Después se debe establecer un monitoreo regular.

Reacciones adversas:

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

Eritropoyetina es bien tolerada. Los eventos adversos reportados son frecuentemente secuela de la enfermedad de base y no necesariamente atribuibles al tratamiento con Eritropoyetina.

En 2 estudios clínicos fase I/II finalizados (total de pacientes tratados: 49) presentaron hipertensión el 16 % de los pacientes tratados con Eritropoyetina. El agravamiento de la hipertensión arterial preexistente fue controlado en todos los casos con incremento de las dosis de las drogas anti-hipertensivas.

En 5 estudios clínicos fase III y fase IV (total de pacientes tratados: 944) se presentaron, con incidencia ≥ 5 %, los siguientes eventos adversos: hipotensión (9.76 %), hipertensión (7.17 %) y dolor de cabeza (7.84 %).

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad renal crónica se reportó un 1.4 % de eventos adversos graves relacionados con Eritropoyetina, que incluyen: enfermedad cerebro vascular hemorrágica (0.23 %), infarto agudo del miocardio (0.19 %), sepsis generalizada (0.11 %), sepsis hematológica (0.07 %), angina inestable (0.03 %), paro cardio-respiratorio (0.03 %), shock mixto-infarto miocardio (0.03 %), shock mixto pericarditis hemorrágica (0.03 %), sangramiento intracraneal (0.03 %),

(0.03 %), edema agudo del pulmón (0.03 %), hipertensión acelerada (0.03 %), bacteriemia (0.03 %), endocarditis infecciosa (0.03 %), accidente vascular encefálico (isquemia) (0.03 %), trombosis arterial mesentérica (0.03 %) e insuficiencia hepática (0.03 %).

Pacientes con SIDA en tratamiento con Zidovudina:

Los eventos adversos reportados en ensayos clínicos con eritropoyetina en pacientes con SIDA tratados con zidovudina estuvieron relacionados con el progreso de la enfermedad. Se ha registrado una incidencia de eventos adversos superior o igual al 10% y no hubo diferencia significativa entre los grupos de pacientes tratados con eritropoyetina y los tratados con placebo. Los eventos que han sido registrados son: fiebre, cefalea, tos, diarrea, rash, congestión respiratoria, náuseas, disnea, astenia y mareos.

El tratamiento con eritropoyetina no ha sido asociado con incremento de la incidencia de infecciones oportunistas ni mortalidad. La incidencia de convulsiones en este grupo de pacientes se relaciona con patologías subyacentes como meningitis o neoplasias cerebrales y no con el tratamiento con eritropoyetina.

Pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia:

Los efectos adversos reportados en pacientes con cáncer tratados con Eritropoyetina se corresponden con el estado de la patología de base.

En dos estudios clínicos fase IV (total de pacientes tratados 495), se presentaron con incidencia ≥ 5 %, los siguientes eventos adversos: fiebre (13.81 %), dolor sitio inyección (10.81 %), dolor óseo (9.61 %), síndrome pseudo-gripal (6.91 %), pérdida de peso (6.61 %) y vómitos (5.10 %).

En los pacientes oncológicos tratados en estos dos ensayos clínicos se reportó un 2.1 % de eventos adversos graves relacionados con ior® EPOCIM, que incluyen: trombocitopenia (0.90 %), neutropenia (0.90 %) y equimosis/hematoma (0.30 %).

Pacientes recién nacidos pre-términos de muy bajo peso al nacer:

En un estudio clínico fase III no controlado (total de pacientes tratados 72), la mayoría de los eventos adversos reportados obedecieron a la condición de prematuridad y bajo peso al nacer.

Los eventos adversos notificados, con incidencia mayor ≥ 5 %, fueron: infección respiratoria alta (16.7 %), sepsis tardía (13.9 %), intertrigo moniliásico (13.9 %) y reflujo gastroesofágico (8.3 %).

En este estudio clínico se reportó un evento adverso grave relacionado con ior® Epcim, este evento consistió en una retinopatía de la prematuridad que fue reversible.

Otros efectos secundarios relevantes desde el punto de vista clínico:

Convulsiones. La incidencia de crisis convulsivas es aproximadamente del 2.5% en pacientes de diálisis tratados con eritropoyetina. Aunque ésta cifra es realmente baja parece haber una tendencia a que incremente el riesgo de convulsiones en los primeros 90 días del tratamiento.

Eventos trombóticos. Durante la hemodiálisis, los pacientes en tratamiento con Eritropoyetina pueden requerir un incremento de anticoagulantes para la prevención del sistema de coagulación de riñón artificial. No se ha relacionado estadísticamente el incremento del hematocrito y la incidencia de eventos trombóticos (incluyendo trombosis de acceso vascular). En los ensayos clínicos, la incidencia anual de trombo de acceso vascular ha sido de 0,25 por paciente/año, incidencia que no es mayor que en los pacientes no tratados que se someten a tratamiento dialítico. Se han reportado muy raramente eventos serios de tromboembolismo, incluyendo tromboflebitis migratoria, trombosis microvascular embolo pulmonar y trombosis de la arteria de la retina. En general, la frecuencia ha sido de 0.0001 eventos por pacientes/año.

Reacciones alérgicas. No se han reportado reacciones alérgicas ni anafilácticas durante la administración de Eritropoyetina.

No se han notificado casos con aplasia pura de células rojas (APCR) en los pacientes tratados con Eritropoyetina.

Dosificación y Grupo Etario:

Las dosis de Eritropoyetina a administrar, deberán ser las más bajas para reducir el número de transfusiones en los pacientes tratados.

Pacientes con insuficiencia renal crónica.

Dosis inicial: 50 a 100 UI/kg 3 veces a la semana (adultos); 50 UI/kg 3 veces a la semana (niños en diálisis), vía intravenosa (iv) ó subcutánea (sc). Es preferible la administración intravenosa en aquellos pacientes en los que el acceso vascular esté habitualmente disponible (pacientes en hemodiálisis), dejando la vía subcutánea para el resto de los pacientes (diálisis peritoneal o pacientes en pre-diálisis).

Ajuste de dosis: no debe realizarse más de una vez en un mes, si no es clínicamente imprescindible.

Reducir dosis: cuando el hematocrito se encuentre cerca al 36% o el hematocrito se incremente >4 puntos en un período de 2 semanas.

Incrementar dosis: cuando el hematocrito no se incremente de 5 a 8 puntos después de 8 semanas de terapia o el hematocrito esté por debajo de los límites normales.

Dosis de mantenimiento: se individualizará para cada paciente. El promedio de dosis de mantenimiento puede ser de 60 U/kg, para pacientes en diálisis tres veces por semana.

Interrupción del tratamiento: aumento de la hemoglobina > 2 g/dL al mes o cifras de hemoglobina por encima de 11 g/dL.

Niveles sugeridos de hematocrito: hematocrito de 30 a 36%.

Recomendación de suplemento de hierro: bisemanal, por vía intravenosa.

Respuesta disminuida o retardada: analizar el nivel de reserva de hierro u otra posible etiología de la anemia.

Eritropoyetina puede ser administrada por vía intravenosa o subcutánea. En pacientes en hemodiálisis puede ser administrada en bolo intravenoso. La administración puede ser independiente de la diálisis, pero puede ser administrada en la vena, al final del procedimiento de diálisis.

Pacientes con SIDA en tratamiento con Zidovudina.

Se recomienda evaluar previamente el nivel de eritropoyetina endógena porque está descrito que para niveles endógenos mayores de 500 mU/ml no hay respuesta al tratamiento.

Dosis de inicio. 100 UI/kg, tres veces por semana durante 8 semanas, si el nivel de Eritropoyetina endógena es menor que 500 mUI/ml y el de zidovudina menor que 4200 mg semana.

Ajuste de dosis: no debe realizarse más de una vez en un mes, si no es clínicamente imprescindible.

Reducir dosis: cuando el hematocrito se encuentre cerca al 36%.o el hematocrito se incremente >4 puntos en un período de 2 semanas.

Incrementar dosis: cuando el hematocrito no se incremente de 5 a 8 puntos después de 8 semanas de terapia o el hematocrito esté por debajo de los límites normales.

Incrementar en 50 o 100 UI tres veces por semana sólo hasta 300 UI/kg, dosis mayores no son recomendadas y evaluar respuesta entre las 4 y 8 semanas.

Dosis de mantenimiento: después de alcanzar el nivel requerido se debe mantener de acuerdo a los factores del tratamiento con zidovudina y las infecciones intercurrentes.

Niveles sugeridos de hematocrito: hematocrito de 30 a 36%.

Recomendación de suplemento de hierro: A baja dosis, por vía oral.

Tratamiento en pacientes con cáncer en régimen de quimioterapia.

Se recomienda evaluar previamente el nivel de eritropoyetina endógena, porque está descrito que para niveles endógenos mayores de 200 mU/ml no hay respuesta al Tratamiento.

Dosis inicial: Adultos: 150 UI/kg/dosis 3 veces a la semana o 40 000 UI semanal, vía intravenosa ó subcutánea hasta completar el curso de la quimioterapia (4 a 8 semanas).
Pediátrico: 600 UI/kg/ semanal intravenosa ó 150 UI/kg 3 veces a la semana, vía intravenosa ó subcutánea, hasta completar el curso de la quimioterapia (4 a 8 semanas).

Incrementar dosis: Adultos: escalado de dosis a 20 000 UI/dosis (300 UI/kg/dosis), 3 veces a la semana, hasta completar las 8 semanas. Sólo si no existe un incremento mínimo hasta 10 g/L en relación al valor de hemoglobina inicial. Pediátrico: incremento hasta 900 UI/kg IV o 300 UI/kg, subcutánea, 3 veces a la semana, si el valor de hemoglobina no se incrementa al menos hasta 10 g/L a las 4 semanas de tratamiento según el valor de la hemoglobina basal.

Interrupción del tratamiento: si hemoglobina < 8 g/dL se deberá administrar transfusión. Adultos: hemoglobina > 12 g/dL se deberá interrumpir el tratamiento. Pediátricos: hemoglobina > 14-15 g/dL se deberá interrumpir el tratamiento.

Recomendación de suplemento de hierro concomitante con Eritropoyetina: adultos: bisemanal, por vía oral; pediátrico: dosis oral entre 3-6 mg/kg diario, durante las 8 semanas de tratamiento

Pacientes recién nacidos pre-términos de muy bajo peso al nacer.

Dosis inicial: A partir de los 7- 15 días de vida, si presenta una ingesta de al menos 50 mL/kg/día, 900 UI/kg/semanal. (300 UI/kg/ 3 veces por semana), por vía subcutánea, hasta 40 semanas de edad gestacional corregida o hasta el egreso.

Recomendación de suplemento de hierro y vitaminas concomitante con eritropoyetina: Asociar suplemento de hierro, comenzando por 4 mg/kg e ir incrementando la dosis hasta alcanzar los 6mg/kg/día y suplemento vitamínico incluyendo vitamina E, cobre y folato.

Vía de administración: Intravenosa, subcutanea

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. 2016005721 generado por concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2016, 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 01 Enero 2012

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2016, numeral 3.1.3.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

Composición: Cada vial por 1 mL contiene 4000 UI eritropoyetina humana recombinante tipo alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de estados originados en la deficiencia relativa o absoluta de eritropoyetina sérica tales como: tratamiento de la anemia asociada con falla renal crónica, en pacientes pediátricos y adultos en hemodiálisis y en diálisis peritoneal. Tratamiento de anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos, con insuficiencia renal en pacientes adultos todavía no sometidos a diálisis. Tratamiento de la anemia y reducción de la transfusión en pacientes adultos con cáncer (que tengan neoplasias no mieloides) recibiendo o no recibiendo quimioterapia. tratamiento de la anemia en pacientes adultos hiv infectados sintomáticos, tratados con azt y que tienen niveles endógenos de

eritropoyetina £500mu/ml. para facilitar la extracción sanguínea autóloga dentro de un programa de donación previa y para disminuir el riesgo de transfusiones de sangre alógena en pacientes con valores de hematocrito de 33-39%, a quienes se les ha programado una cirugía mayor y se espera requieran más sangre de la que pueda ser obtenida por técnicas de extracción autóloga en ausencia de epoetin alfa. en pacientes adultos que padecen de anemia leve o moderada (hemoglobina >10 y =13g/dl, 6.2 – 8.1mmol/l, sin deficiencia de hierro), a quienes se les ha programado una cirugía, con una expectativa de pérdida de sangre moderada (2-4 unidades de bien 900 a 1800ml), para reducir la necesidad de transfusiones de sangre alógena y facilitar la recuperación eritropoyética.

Contraindicaciones:

Pacientes que han desarrollado anticuerpos mediados por aplasia pura de glóbulos rojos después de un tratamiento con alguna eritropoyetina no deberán recibir epoetin alfa o alguna otra eritropoyetina. Hipertensión no controlada. Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes. Todas las contraindicaciones asociadas con programas de pre-donación de sangre autóloga se deberán observar en pacientes que están suplementados con eprex. El uso de epoetin alfa en pacientes programados en cirugías ortopédicas electivas y que no participan en un programa de transfusión autóloga predepositada, está contraindicado para aquellos pacientes que presenten enfermedad coronaria severa, arterial periférica, enfermedad vascular cerebral o carótida, incluyendo pacientes con reciente infarto del miocardio o accidente cerebrovascular. Pacientes en cirugía que por alguna razón no han recibido adecuado tratamiento antitrombótico.

Precauciones y advertencias:

General:

La administración parenteral de cualquier producto biológico debe ser cuidadosa y tomadas las precauciones debidas en caso de alergia o de reacción inesperada. En los ensayos clínicos se observaron ocasionalmente rash cutáneos; sin embargo, no se observó ninguna reacción alérgica sistémica ni reacción anafiláctica.

Respuesta disminuida o retardada:

Si el paciente no responde al tratamiento o falla el mantenimiento de la respuesta a las dosis en el rango recomendado, esto puede deberse a las siguientes etiologías:

1. Deficiencia de hierro. Todos los pacientes requieren un suplemento de hierro
2. Infecciones subyacentes, procesos inflamatorios o procesos malignos
3. Pérdida de sangre oculta
4. Enfermedades hematológicas subyacentes, por ej, talasemia, anemia refractaria y otro síndrome mielodisplásico.
5. Deficiencias de vitaminas, ácido fólico.
6. Hemólisis.
7. Intoxicación por aluminio
8. Osteítis por fibrosis quística
9. Hiperparatiroidismo secundario

Hematología:

Se ha observado muy raramente en algunos de los pacientes tratados con eritropoyetina una exacerbación de porfiria; sin embargo, no se ha podido comprobar el incremento de excreción de metabolitos de las porfirinas en voluntarios sanos. No obstante, Eritropoyetina debe ser utilizada cautelosamente en pacientes por porfiria.

Evaluación del hierro:

Durante el tratamiento con Eritropoyetina puede desarrollarse deficiencia de hierro absoluta o funcional. El déficit funcional con ferritina normal y saturación baja de transferrina se debe a la incapacidad para movilizar hierro de los depósitos de forma rápida y que sostenga el aumento en la eritropoyesis. La saturación de transferrina debe ser el 20% y ferritina 100 ng/mL.

Antes y durante el tratamiento con Eritropoyetina debe evaluarse el estado del hierro corporal.

Todos los pacientes requerirán suplemento de hierro para una eritropoyesis efectiva.

Uso en embarazo y lactancia:

Eritropoyetina debe ser administrada durante los períodos de embarazo y lactancia sólo en caso claramente necesario y si existe un balance riesgo-beneficio adecuado para la madre y el feto. No se conoce si la Eritropoyetina puede causar perjuicios fetales al ser administrada a mujeres embarazadas o bien si puede afectar la capacidad reproductora.

Monitoreo de laboratorio:

El hematocrito debe ser determinado una vez por semana hasta que se alcance el valor diana y se establezca la dosis de mantenimiento. Después se debe establecer un monitoreo regular.

Reacciones adversas:

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

Eritropoyetina es bien tolerada. Los eventos adversos reportados son frecuentemente secuela de la enfermedad de base y no necesariamente atribuibles al tratamiento con Eritropoyetina.

En 2 estudios clínicos fase I/II finalizados (total de pacientes tratados: 49) presentaron hipertensión el 16 % de los pacientes tratados con Eritropoyetina. El agravamiento de la hipertensión arterial preexistente fue controlado en todos los casos con incremento de las dosis de las drogas anti-hipertensivas.

En 5 estudios clínicos fase III y fase IV (total de pacientes tratados: 944) se presentaron, con incidencia ≥ 5 %, los siguientes eventos adversos: hipotensión (9.76 %), hipertensión (7.17 %) y dolor de cabeza (7.84 %).

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad renal crónica se reportó un 1.4 % de eventos adversos graves relacionados con Eritropoyetina, que incluyen: enfermedad cerebro vascular hemorrágica (0.23 %), infarto agudo del miocardio (0.19 %), sepsis generalizada (0.11 %), sepsis hematógena (0.07 %), angina inestable (0.03 %), paro cardio-respiratorio (0.03 %), shock mixto-infarto miocardio (0.03 %), shock mixto pericarditis hemorrágica (0.03 %), sangramiento intracraneal (0.03 %), (0.03 %), edema agudo del pulmón (0.03 %), hipertensión acelerada (0.03 %), bacteriemia (0.03 %), endocarditis infecciosa (0.03 %), accidente vascular encefálico (isquemia) (0.03 %), trombosis arterial mesentérica (0.03 %) e insuficiencia hepática (0.03 %).

Pacientes con SIDA en tratamiento con Zidovudina:

Los eventos adversos reportados en ensayos clínicos con eritropoyetina en pacientes con SIDA tratados con zidovudina estuvieron relacionados con el progreso de la enfermedad. Se ha registrado una incidencia de eventos adversos superior o igual al 10% y no hubo diferencia significativa entre los grupos de pacientes tratados con eritropoyetina y los tratados con placebo. Los eventos que han sido registrados son: fiebre, cefalea, tos, diarrea, rash, congestión respiratoria, náuseas, disnea, astenia y mareos.

El tratamiento con eritropoyetina no ha sido asociado con incremento de la incidencia de infecciones oportunistas ni mortalidad. La incidencia de convulsiones en este grupo de pacientes se relaciona con patologías subyacentes como meningitis o neoplasias cerebrales y no con el tratamiento con eritropoyetina.

Pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia:

Los efectos adversos reportados en pacientes con cáncer tratados con Eritropoyetina se corresponden con el estado de la patología de base.

En dos estudios clínicos fase IV (total de pacientes tratados 495), se presentaron con incidencia $\geq 5\%$, los siguientes eventos adversos: fiebre (13.81 %), dolor sitio inyección (10.81 %), dolor óseo (9.61 %), síndrome pseudo-gripal (6.91 %), pérdida de peso (6.61 %) y vómitos (5.10 %).

En los pacientes oncológicos tratados en estos dos ensayos clínicos se reportó un 2.1 % de eventos adversos graves relacionados con ior® EPOCIM, que incluyen: trombocitopenia (0.90 %), neutropenia (0.90 %) y equimosis/hematoma (0.30 %).

Pacientes recién nacidos pre-términos de muy bajo peso al nacer:

En un estudio clínico fase III no controlado (total de pacientes tratados 72), la mayoría de los eventos adversos reportados obedecieron a la condición de prematuridad y bajo peso al nacer.

Los eventos adversos notificados, con incidencia mayor $\geq 5\%$, fueron: infección respiratoria alta (16.7 %), sepsis tardía (13.9 %), intertrigo moniliásico (13.9 %) y reflujo gastroesofágico (8.3 %).

En este estudio clínico se reportó un evento adverso grave relacionado con ior® Epocim, este evento consistió en una retinopatía de la prematuridad que fue reversible.

Otros efectos secundarios relevantes desde el punto de vista clínico:

Convulsiones. La incidencia de crisis convulsivas es aproximadamente del 2.5% en pacientes de diálisis tratados con eritropoyetina. Aunque ésta cifra es realmente baja parece haber una tendencia a que incremente el riesgo de convulsiones en los primeros 90 días del tratamiento.

Eventos trombóticos. Durante la hemodiálisis, los pacientes en tratamiento con Eritropoyetina pueden requerir un incremento de anticoagulantes para la

prevención del sistema de coagulación de riñón artificial. No se ha relacionado estadísticamente el incremento del hematocrito y la incidencia de eventos trombóticos (incluyendo trombosis de acceso vascular). En los ensayos clínicos, la incidencia anual de trombo de acceso vascular ha sido de 0,25 por paciente/año, incidencia que no es mayor que en los pacientes no tratados que se someten a tratamiento dialítico. Se han reportado muy raramente eventos serios de tromboembolismo, incluyendo tromboflebitis migratoria, trombosis microvascular embolo pulmonar y trombosis de la arteria de la retina. En general, la frecuencia ha sido de 0.0001 eventos por pacientes/año.

Reacciones alérgicas. No se han reportado reacciones alérgicas ni anafilácticas durante la administración de Eritropoyetina.

No se han notificado casos con aplasia pura de células rojas (APCR) en los pacientes tratados con Eritropoyetina.

Dosificación y Grupo Etario:

Las dosis de Eritropoyetina a administrar, deberán ser las más bajas para reducir el número de transfusiones en los pacientes tratados.

Pacientes con insuficiencia renal crónica.

Dosis inicial: 50 a 100 UI/kg 3 veces a la semana (adultos); 50 UI/kg 3 veces a la semana (niños en diálisis), vía intravenosa (iv) ó subcutánea (sc). Es preferible la administración intravenosa en aquellos pacientes en los que el acceso vascular esté habitualmente disponible (pacientes en hemodiálisis), dejando la vía subcutánea para al resto de los pacientes (diálisis peritoneal o pacientes en pre-diálisis).

Ajuste de dosis: no debe realizarse más de una vez en un mes, si no es clínicamente imprescindible.

Reducir dosis: cuando el hematocrito se encuentre cerca al 36% o el hematocrito se incremente >4 puntos en un período de 2 semanas.

Incrementar dosis: cuando el hematocrito no se incremente de 5 a 8 puntos después de 8 semanas de terapia o el hematocrito esté por debajo de los límites normales.

Dosis de mantenimiento: se individualizará para cada paciente. El promedio de dosis de mantenimiento puede ser de 60 U/kg, para pacientes en diálisis tres veces por semana.

Interrupción del tratamiento: aumento de la hemoglobina > 2 g/dL al mes o cifras de hemoglobina por encima de 11 g/dL.

Niveles sugeridos de hematocrito: hematocrito de 30 a 36%.

Recomendación de suplemento de hierro: bisemanal, por vía intravenosa.

Respuesta disminuida o retardada: analizar el nivel de reserva de hierro u otra posible etiología de la anemia.

Eritropoyetina puede ser administrada por vía intravenosa o subcutánea. En pacientes en hemodiálisis puede ser administrada en bolo intravenoso. La administración puede ser independiente de la diálisis, pero puede ser administrada en la vena, al final del procedimiento de diálisis.

Pacientes con SIDA en tratamiento con Zidovudina.

Se recomienda evaluar previamente el nivel de eritropoyetina endógena porque está descrito que para niveles endógenos mayores de 500 mU/ml no hay respuesta al tratamiento.

Dosis de inicio. 100 UI/kg, tres veces por semana durante 8 semanas, si el nivel de Eritropoyetina endógena es menor que 500 mU/ml y el de zidovudina menor que 4200 mg semana.

Ajuste de dosis: no debe realizarse más de una vez en un mes, si no es clínicamente imprescindible.

Reducir dosis: cuando el hematocrito se encuentre cerca al 36% o el hematocrito se incremente >4 puntos en un período de 2 semanas.

Incrementar dosis: cuando el hematocrito no se incremente de 5 a 8 puntos después de 8 semanas de terapia o el hematocrito esté por debajo de los límites normales. Incrementar en 50 o 100 UI tres veces por semana sólo hasta 300 UI/kg, dosis mayores no son recomendadas y evaluar respuesta entre las 4 y 8 semanas.

Dosis de mantenimiento: después de alcanzar el nivel requerido se debe mantener de acuerdo a los factores del tratamiento con zidovudina y las infecciones intercurrentes.

Niveles sugeridos de hematocrito: hematocrito de 30 a 36%.

Recomendación de suplemento de hierro: A baja dosis, por vía oral.

Tratamiento en pacientes con cáncer en régimen de quimioterapia.

Se recomienda evaluar previamente el nivel de eritropoyetina endógena, porque está descrito que para niveles endógenos mayores de 200 mU/ml no hay respuesta al Tratamiento.

Dosis inicial: Adultos: 150 UI/kg/dosis 3 veces a la semana o 40 000 UI semanal, vía intravenosa ó subcutánea hasta completar el curso de la quimioterapia (4 a 8 semanas). Pediátrico: 600 UI/kg/ semanal intravenosa ó 150 UI/kg 3 veces a la semana, vía intravenosa ó subcutánea, hasta completar el curso de la quimioterapia (4 a 8 semanas).

Incrementar dosis: Adultos: escalado de dosis a 20 000 UI/dosis (300 UI/kg/dosis), 3 veces a la semana, hasta completar las 8 semanas. Sólo si no existe un incremento mínimo hasta 10 g/L en relación al valor de hemoglobina inicial. Pediátrico: incremento hasta 900 UI/kg IV o 300 UI/kg, subcutánea, 3 veces a la semana, si el valor de hemoglobina no se incrementa al menos hasta 10 g/L a las 4 semanas de tratamiento según el valor de la hemoglobina basal.

Interrupción del tratamiento: si hemoglobina < 8 g/dL se deberá administrar transfusión. Adultos: hemoglobina > 12 g/dL se deberá interrumpir el tratamiento. Pediátricos: hemoglobina > 14-15 g/dL se deberá interrumpir el tratamiento.

Recomendación de suplemento de hierro concomitante con Eritropoyetina: adultos: bisemanal, por vía oral; pediátrico: dosis oral entre 3-6 mg/kg diario, durante las 8 semanas de tratamiento

Pacientes recién nacidos pre-términos de muy bajo peso al nacer.

Dosis inicial: A partir de los 7- 15 días de vida, si presenta una ingesta de al menos 50 mL/kg/día, 900 UI/kg/semanal. (300 UI/kg/ 3 veces por semana), por vía subcutánea, hasta 40 semanas de edad gestacional corregida o hasta el egreso.

Recomendación de suplemento de hierro y vitaminas concomitante con eritropoyetina: Asociar suplemento de hierro, comenzando por 4 mg/kg e ir incrementando la dosis hasta alcanzar los 6mg/kg/día y suplemento vitamínico incluyendo vitamina E, cobre y folato.

Vía de administración: Intravenosa, subcutanea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01 Enero 2012.

Sin embargo, la Sala considera que el interesado debe allegar un plan de gestión de riesgos junto con el Registro Sanitario con el fin de generar información poscomercialización robusta que se pueda relacionar con la información de seguridad del producto.

3.1.3.16. NORMOSANG®

Expediente : 20020101
 Radicado : 2016094562
 Fecha : 14/07/2016
 Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia
 Fabricante : Ever Pharma Jena GMBH

Composición: Cada mL contiene 25 mg de hemina humana

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento De Ataques Agudos De Porfiria Hepática (Porfiria Aguda Intermitente, Porfiria Variegata, Coproporfiria Hereditaria).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Normosang®.

Precauciones y advertencias:

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario confirmar un ataque de Porfiria hepática mediante criterios clínicos y biológicos: antecedentes familiares o personales. signos clínicos sugerentes. Determinación cuantitativa de ácido delta-amino-levulínico en orina y porfobilinógeno (preferentemente respecto a los clásicos test de watson-schwarz o de Hoesch que se consideran menos fiables). La rapidez con que el tratamiento con Normosang® es instaurado después del comienzo de un ataque, implica mayor eficacia. Como resultado de las perfusiones con Normosang®, el dolor abdominal y otros síntomas gastrointestinales generalmente desaparecen en 2-4 días. Las complicaciones neurológicas (parálisis y trastornos psicológicos) se ven menos afectadas por el tratamiento. Como los ataques de Porfiria están frecuentemente asociados con diferentes manifestaciones cardiovasculares y neurológicas, debe

asegurarse una apropiada monitorización. Es también importante advertir a los pacientes del riesgo de que los ataques sean más graves o se desencadenen por ayuno y tomando ciertos medicamentos (particularmente estrógenos, barbitúricos y esteroides) porque aumentan la demanda de grupo hemo en el hígado, y son capaces de inducir indirectamente la actividad de la ácido delta-amino-levulínico sintetasa. Como la solución diluida es hipertónica, debe administrarse exclusivamente por perfusión intravenosa muy lentamente. Para prevenir la irritación venosa, la perfusión debe administrarse durante al menos 30 minutos en una vena gruesa del antebrazo o en una vena central. se han comunicado alteraciones en las venas periféricas después de la administración de perfusiones repetidas que pueden impedir la utilización de las venas de una vía venosa central, por consiguiente, se recomienda aclarar la vena con 100 ml de NaCl al 0.9% después de la perfusión. Dentro de los posibles efectos adversos de frecuencia poco conocida están además del dolor de cabeza, trombosis venosa (formación de coágulos en las venas periféricas o centrales), incluida la trombosis en el lugar de administración. Se han descrito incrementos en las concentraciones de ferritina sérica tras repetidas perfusiones, por lo que se recomienda la determinación de la ferritina sérica a intervalos regulares a fin de controlar los depósitos corporales de hierro. Si es necesario, se implementarán otros métodos de investigación y medidas terapéuticas. El color oscuro de Normosang® puede dar al plasma una coloración inusual. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos. El riesgo de transmisión de agentes infecciosos, incluyendo aquellos de naturaleza no conocida, no puede ser completamente excluido. Este riesgo sin embargo, está limitado por: las medidas de estricto control aplicadas en la sección de donaciones sanguíneas por la entrevista médica con los donantes y realizadas en cada donación, las pruebas particularmente respecto a los 3 virus patógenos mayores: VIH, VHC y VHB el proceso de extracción/purificación que incluye procedimientos de eliminación y/o inactivación, que se han mostrado eficaces frente a VIH, VHC y VHB a través de la validación con virus modelo. Normosang® contiene 1 g de etano (96%) por ampolla de 10 ml. este producto puede ser peligroso para las personas que padecen hepatopatía alcoholismo, epilepsia, lesión o enfermedad cerebral, así como para las mujeres embarazadas y los niños. el contenido de etanol en Normosang® puede modificar o aumentar los efectos de otros medicamentos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia son las reacciones en el lugar de perfusión, especialmente cuando la perfusión se administra en venas demasiado pequeñas.

A continuación se presentan las reacciones adversas comunicadas, clasificadas por órganos del sistema y frecuencia. Las frecuencias 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: Reacción anafilactoide, hipersensibilidad (como dermatitis medicamentosa y edema de lengua).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia no conocida: Cefalea

Trastornos vasculares:

Muy frecuentes: acceso venoso malo.

Frecuencia no conocida: trombosis en el lugar de administración, trombosis venosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Flebitis en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de perfusión, hinchazón en el lugar de perfusión.

Raras: pirexia.

Frecuencia no conocida: eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, extravasación, necrosis en el lugar de la inyección

Exploraciones complementarias:

Poco frecuentes: aumento de la ferritina sérica

Frecuencia no conocida: aumento de la creatinina en la sangre

Tras varios años de tratamiento con perfusiones repetidas se ha comunicado un incremento en las concentraciones de ferritina sérica, lo que puede indicar una sobrecarga de hierro.

Trastornos de la piel:

Frecuencia no conocida: decoloración de la piel

Interacciones:

Durante el tratamiento con Normosang, la actividad enzimática de las enzimas P450 aumenta. El metabolismo de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (tales como estrógenos, barbitúricos y esteroides) podrá aumentar durante la administración de Normosang, dando lugar a una exposición sistémica más baja.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

La dosis diaria recomendada es 3 mg/kg una vez al día durante cuatro días, diluida en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9 % en frasco de vidrio y administrada en forma de perfusión intravenosa durante al menos 30 minutos en una vena gruesa del antebrazo o en una vena central utilizando un filtro en la vía.

La dosis no debe exceder los 250 mg (1 ampolla) al día. Excepcionalmente el ciclo de tratamiento podrá repetirse bajo estricta vigilancia bioquímica en caso de una respuesta inadecuada tras el primer ciclo de tratamiento.

Pacientes de edad avanzada:
No se requiere un ajuste de la dosis.

Niños y adolescentes:
Los ataques de porfiria son raros en niños, pero la limitada experiencia en tirosinemia sugiere que el uso de una dosis de no más de 3 mg/kg al día durante 4 días, administrada con las mismas precauciones que en adultos, es seguro.

Forma de administración:

Las perfusiones deben administrarse en una vena gruesa del antebrazo o en una vena central durante un período de al menos 30 minutos. Después de la perfusión, debe irrigarse la vena con 100 ml de NaCl al 0,9 %. Se recomienda irrigar la vena inicialmente con 3 o 4 inyecciones rápidas de 10 ml de NaCl al 0,9 %, y después puede perfundirse el volumen restante de solución salina durante 10-15 minutos.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica-Usos Institucionales

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora 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 fecha de revisión 04/11/2015

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

Composición: Cada mL contiene 25 mg de hemina humana

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento De Ataques Agudos De Porfiria Hepática (Porfiria Aguda Intermitente, Porfiria Variegata, CoproPorfiria Hereditaria).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Normosang®.

Precauciones y advertencias:

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario confirmar un ataque de Porfiria hepática mediante criterios clínicos y biológicos: antecedentes familiares o personales. signos clínicos sugerentes. Determinación cuantitativa de ácido delta-amino-levulínico en orina y porfobilinógeno (preferentemente respecto a los clásicos test de watson-schwarz o de Hoesch que se consideran menos fiables). La rapidez con que el tratamiento con Normosang® es instaurado después del comienzo de un ataque, implica mayor eficacia. Como resultado de las perfusiones con Normosang®, el dolor abdominal y otros síntomas gastrointestinales generalmente desaparecen en 2-4 días. Las complicaciones neurológicas (parálisis y trastornos psicológicos) se ven menos afectadas por el tratamiento. Como los ataques de Porfiria están frecuentemente asociados con diferentes manifestaciones cardiovasculares y neurológicas, debe asegurarse una apropiada monitorización. Es también importante advertir a los pacientes del riesgo de que los ataques sean más graves o se desencadenen por ayuno y tomando ciertos medicamentos (particularmente estrógenos, barbitúricos y esteroides) porque aumentan la demanda de grupo hemo en el hígado, y son capaces de inducir indirectamente la actividad de la ácido delta-amino-levulínico sintetasa. Como la solución diluida es hipertónica, debe administrarse exclusivamente por perfusión intravenosa muy lentamente. Para prevenir la irritación venosa, la perfusión debe administrarse durante al menos 30 minutos en una vena gruesa del antebrazo o en una vena central. se han comunicado alteraciones en las venas periféricas después de la administración de perfusiones

repetidas que pueden impedir la utilización de las venas de una vía venosa central, por consiguiente, se recomienda aclarar la vena con 100 ml de NaCl al 0.9% después de la perfusión. Dentro de los posibles efectos adversos de frecuencia poco conocida están además del dolor de cabeza, trombosis venosa (formación de coágulos en las venas periféricas o centrales), incluida la trombosis en el lugar de administración. Se han descrito incrementos en las concentraciones de ferritina sérica tras repetidas perfusiones, por lo que se recomienda la determinación de la ferritina sérica a intervalos regulares a fin de controlar los depósitos corporales de hierro. Si es necesario, se implementarán otros métodos de investigación y medidas terapéuticas. El color oscuro de Normosang® puede dar al plasma una coloración inusual. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos. El riesgo de transmisión de agentes infecciosos, incluyendo aquellos de naturaleza no conocida, no puede ser completamente excluido. Este riesgo sin embargo, está limitado por: las medidas de estricto control aplicadas en la sección de donaciones sanguíneas por la entrevista médica con los donantes y realizadas en cada donación, las pruebas particularmente respecto a los 3 virus patógenos mayores: VIH, VHC y VHB el proceso de extracción/purificación que incluye procedimientos de eliminación y/o inactivación, que se han mostrado eficaces frente a VIH, VHC y VHB a través de la validación con virus modelo. Normosang® contiene 1 g de etano (96%) por ampolla de 10 ml. este producto puede ser peligroso para las personas que padecen hepatopatía alcoholismo, epilepsia, lesión o enfermedad cerebral, así como para las mujeres embarazadas y los niños. el contenido de etanol en Normosang® puede modificar o aumentar los efectos de otros medicamentos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia son las reacciones en el lugar de perfusión, especialmente cuando la perfusión se administra en venas demasiado pequeñas.

A continuación se presentan las reacciones adversas comunicadas, clasificadas por órganos del sistema y frecuencia. Las frecuencias 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: Reacción anafilactoide, hipersensibilidad (como dermatitis medicamentosa y edema de lengua).

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuencia no conocida: Cefalea

Trastornos vasculares:
Muy frecuentes: acceso venoso malo.
Frecuencia no conocida: trombosis en el lugar de administración, trombosis venosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Flebitis en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de perfusión, hinchazón en el lugar de perfusión.
Raras: pirexia.
Frecuencia no conocida: eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, extravasación, necrosis en el lugar de la inyección

Exploraciones complementarias:

Poco frecuentes: aumento de la ferritina sérica
Frecuencia no conocida: aumento de la creatinina en la sangre

Tras varios años de tratamiento con perfusiones repetidas se ha comunicado un incremento en las concentraciones de ferritina sérica, lo que puede indicar una sobrecarga de hierro.

Trastornos de la piel:

Frecuencia no conocida: decoloración de la piel

Interacciones:

Durante el tratamiento con Normosang, la actividad enzimática de las enzimas P450 aumenta. El metabolismo de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (tales como estrógenos, barbitúricos y esteroides) podrá aumentar durante la administración de Normosang, dando lugar a una exposición sistémica más baja.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

La dosis diaria recomendada es 3 mg/kg una vez al día durante cuatro días, diluida en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9 % en frasco de vidrio y administrada

en forma de perfusión intravenosa durante al menos 30 minutos en una vena gruesa del antebrazo o en una vena central utilizando un filtro en la vía.

La dosis no debe exceder los 250 mg (1 ampolla) al día.

Excepcionalmente el ciclo de tratamiento podrá repetirse bajo estricta vigilancia bioquímica en caso de una respuesta inadecuada tras el primer ciclo de tratamiento.

Pacientes de edad avanzada:

No se requiere un ajuste de la dosis.

Niños y adolescentes:

Los ataques de porfiria son raros en niños, pero la limitada experiencia en tirosinemia sugiere que el uso de una dosis de no más de 3 mg/kg al día durante 4 días, administrada con las mismas precauciones que en adultos, es seguro.

Forma de administración:

Las perfusiones deben administrarse en una vena gruesa del antebrazo o en una vena central durante un período de al menos 30 minutos. Después de la perfusión, debe irrigarse la vena con 100 ml de NaCl al 0,9 %. Se recomienda irrigar la vena inicialmente con 3 o 4 inyecciones rápidas de 10 ml de NaCl al 0,9 %, y después puede perfundirse el volumen restante de solución salina durante 10-15 minutos.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica-Uso Institucional

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto fecha de revisión 04/11/2015.

3.1.3.17. CLONEPO

Expediente : 20111981
 Radicado : 2016094138
 Fecha : 13/07/2016
 Interesado : Lafrancol S.A.S.
 Fabricante : Shanghai Chemo Wanbang Biopharma Co. Ltd.

Composición: Cada vial contiene 1000, 2000, 3000 y 4000 UI de eritropoyetina humana recombinante

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la Anemia asociada con Enfermedad Renal Crónica

Contraindicaciones: Hipertensión arterial no controlada
Hipersensibilidad a los productos derivados de células de mamífero o albúmina.
En infección concurrente no debe utilizar este producto hasta que se cure la infección.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con isquemia miocárdica.
Pacientes con hipertensión muscular incontrolado, calambres, antecedentes de epilepsia.
Pacientes con trombocitosis.
Enfermedad hematológica subyacente incluyendo la anemia de células falciformes, síndromes mielo - displásicos, estados de hipercoagulabilidad.

El uso de eritropoyetina en los atletas es considerado como dopaje sanguíneo y es ilegal.

La falta de supervisión médica y pérdida de líquidos durante pruebas de resistencia física puede tener un riesgo de serias consecuencias adversas como cambios en la viscosidad de la sangre, que pueden ser fatales.

La eficacia de la eritropoyetina se disminuye por: deficiencia de hierro, infecciones subyacentes, inflamación, procesos malignos, enfermedad subyacente hematológica (talasemia, anemia refractaria, trastornos mielodisplásicos), deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, hemólisis, la intoxicación por aluminio.

Reacciones adversas:

Los efectos secundarios son relativamente leves y son dependientes de la dosis. Son menos frecuentes cuando se administra eritropoyetina por vía subcutánea.

Comunes:

General: dolor de cabeza, edema, escalofríos y dolor de huesos ("parecidos a la gripe") síntomas, especialmente en las primeras inyecciones intravenosas.

Circulación: Hipertensión arterial, trombosis en los sitios de acceso vascular y formación de coágulos en la diálisis, aumentos transitorios en los recuentos de plaquetas.

Sangre: Rápidos cambios en el hematocrito, hiperpotasemia.

Circulatorio: Trombocitosis, angina de pecho, sudoración.

Interacciones:

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina concomitantemente con eritropoyetina, puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Dosificación y Grupo Etario: Hombres, mujeres y niños.

Vía de administración: Venta con fórmula médica

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
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar caracterización fisicoquímica, molecular y biológica completa para el producto de la referencia.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe allegar pruebas de inmunogenicidad e información poscomercialización actualizada y analizada de los países donde actualmente se esta comercializado el producto de la referencia.

Finalmente la Sala considera que el interesado debe allegar un plan de gestión de riesgos para el producto de la referencia.

La Sala considera que el interesado debe diligenciar de forma clara y precisa el ítem de Dosificación y Grupo Etario.

3.1.3.18. INSULEX R 100 UI/mL (INSULINA HUMANA)

Expediente : 20013207
Radicado : 2016006682

Fecha : 11/07/2016
 Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios Pisa S.A. DE C.V.

Composición: Insulina humana 100.000 UI

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: La insulina se utiliza en el tratamiento de pacientes insulino-dependientes y en el control de pacientes diabéticos descompensados no insulino-dependientes; La insulina humana rápida puede ser útil en la preparación del paciente diabético que será sometido a cirugía y en el tratamiento del coma hiperglucémico. También es útil en el control de la glucosa del paciente diabético que cursa con trauma o infección grave, así como en el control de la glucosa durante el embarazo.

Este tipo de insulina puede ser utilizado de manera cotidiana bajo prescripción médica y de acuerdo a cada paciente en particular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Se contraindica en cualquier tipo de insulina en estado de hipoglucemia.

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

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

Algunos pacientes al cambiar de insulina de origen animal a insulina pueden requerir que sea reducida la dosis como prevención de una posible hipoglicemia. Generalmente se considera, que si la dosis por día es menor a las 40 unidades el paciente deberá ser hospitalizado para realizar la transferencia a otras insulinas.

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

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario: Se determina la dosis de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Vía de administración: Vía subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para seguir con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

3.1.3.19. GARDASIL ® VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VHP TIPOS 6. 11. 16 .18.

Expediente : 19972109
 Radicado : 2016054069
 Fecha : 16/04/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp

Composición: Cada 0.5 mL contiene:

Proteína L1 VPH tipo 6 20 µg
 Proteína LI VPH tipo 11 40 µg
 Proteína LI VPH tipo 16 40 µg
 Proteína LI VPH tipo 18 20 µg

Forma Farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones : indicaciones recomendadas por comisión revisora según concepto emitido en acta 09 de 2012 numeral 3.3.11. las cuales corresponden textualmente a: gardasil es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infecciones causadas por el virus de papiloma humano (vph) gardasil está indicado para prevenir las siguientes enfermedades: o cáncer cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por vph tipos 16 y 18 o verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por vph tipos 6 y 11. Además de prevenir las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por vph tipos 6, 11, 16 y 18: o neoplasia intraepitelial cervical (nic) grado 2 y 3 adenocarcinoma cervical in situ (ais) o neoplasia intraepitelial cervical (nic) grado 1 o neoplasia intraepitelial vulvar (niv) grado 2 y grado 3 o neoplasia intraepitelial vaginal (niva) grado 2 y grado 3 o niv grado 1 y niva grado 1 o neoplasia intraepitelial anal (nia) grados 1, 2, y 3. gardasil está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de virus de papiloma humano (vph) incluidos en la vacuna: o cáncer anal causado por vph tipos 16 y 18 o verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por vph tipos 6 y 11 y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por vph tipos 6, 11, 16 y 18: o neoplasia intraepitelial anal (nia) grados 1, 2, y 3.

Contraindicaciones y Advertencias: Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de gardasil®) no deben recibir más dosis de gardasil®.

Precauciones y Advertencias: como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con gardasil® puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna. Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal, o anal; nic, niv, niva o nia. Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por vph. Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna. Sincope (desmayos) pueden presentarse después de la vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. El síncope algunas veces asociado con caídas, se ha presentado después de la vacunación con gardasil®, por lo tanto, se debe realizar observación cuidadosa de los pacientes por 15 minutos después de la aplicación de gardasil®. La decisión para administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre baja y la infección leve de las

vías respiratorias superiores generalmente no son contraindicaciones para la vacunación. Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), u otras causas, podrían tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa. Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos.

Se solicita a Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, evaluación y concepto respecto a la necesidad de requerir estudios preclínicos y/o clínicos que confirmen que la seguridad y la eficacia del producto no han sido afectadas debido al cambio en el proceso de fabricación que se somete como modificación al registro sanitario bajo el radicado de la referencia, los hallazgos importantes para determinar que hay cambios relevantes en la molécula, se detallan en la sección de antecedentes de la presente solicitud.

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.

**3.1.3.20. FANHDI 250 UI Factor VIII antihemofílico
FANHDI 500 UI Factor VIII antihemofílico
FANHDI 1000 UI
FANHDI 1500 UI**

Expediente : 201885/201884/20022505/20022502
Radicado : 2016060843
Fecha : 06/05/2016
Interesado : Grifols Colombia, LTDA
Fabricante : Instituto Grifols, S.A.

Composición: Cada vial contiene:

Factor VIII 250 UI
Factor von Willebrand 300 UI
(Proteínas totales ≤90 mg)

Factor VIII 500 UI
Factor von Willebrand 600 UI
(Proteínas totales ≤90 mg)

Factor VIII 1000 UI
Factor von Willebrand 1200 UI
(Proteínas totales ≤ 90 mg)

Factor VIII 1500 UI
Factor von Willebrand 1800 UI
(Proteínas totales ≤ 135 mg)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución

Indicaciones:

Hemofilia A:

Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A.

Enfermedad de von Willebrand:

Fanhdi está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Experiencia en inmunotolerancia:

Se han recogido datos en Inducción a la Inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A que presentaban inhibidores contra el FVIII. Entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. Los datos indican que Fanhdi se usa para inducir inmunotolerancia. En aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con cualquier producto proteico para administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de otras proteínas humanas, además de FVIII. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, opresión

torácica, dificultad al respirar, hipotensión y anafilaxia. Si se producen reacciones de este tipo, se recomienda interrumpir la administración del preparado y contactar inmediatamente con el médico.

En caso de shock, se seguirán las recomendaciones vigentes para tratamiento del shock.

Hemofilia A:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) es bien conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del FVIII. Esta actividad se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el método modificado de Nijmegen. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición a FVIII antihemofílico, siendo este riesgo más alto los primeros 20 días de exposición. Raramente, pueden desarrollarse inhibidores tras los primeros 100 días de exposición. En los pacientes tratados con el FVIII humano de coagulación se debe controlar el posible desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y pruebas de laboratorio adecuadas. Ver también sección Reacciones adversas.

Enfermedad de von Willebrand:

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII, el médico que realiza el tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII. En pacientes que reciban un preparado de FVW que contenga FVIII, deberán monitorizarse los niveles de FVIII:C para evitar niveles excesivos sostenidos de FVIII:C en plasma, lo cual podría incrementar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII en pacientes con la EVW existe riesgo de aparición de efectos trombóticos, particularmente en pacientes con riesgos clínicos o de laboratorio conocidos. Así pues, los pacientes con riesgo deben ser monitorizados ante la aparición de los signos iniciales de trombosis. Debe iniciarse profilaxis contra tromboembolismo vascular, según las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con EVW, especialmente aquellos pacientes con el tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al FVW. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de FVW:RCo en plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis apropiada, deberá realizarse un ensayo para determinar la presencia de inhibidor de FVW. La terapia con FVW puede no ser efectiva en aquellos pacientes con altos niveles de inhibidor, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas.

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- Una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones.
- El análisis de cada donación y de las mezclas de plasma para detectar posibles virus o infecciones.
- La inclusión de una serie de etapas en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, y para el virus no envuelto de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para personas cuyo sistema inmunológico está deprimido o que presentan algún tipo de anemia (p.e. con anemia drepanocítica o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra hepatitis A y B si recibe regularmente/repetidamente concentrados de factor VIII derivado de plasma humano.

Cada vez que se le administre una dosis de Fanhdi, se recomienda dejar constancia del nombre y el número de lote del medicamento para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

Rara vez se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (que pueden incluir angioedema, sensación de ardor y picor en el lugar de inyección, escalofríos, enrojecimiento, erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, cefalea, hipotensión, somnolencia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, dificultad al respirar) en pacientes tratados con productos que

contienen FVIII. En ciertos casos, estas reacciones han progresado hasta anafilaxia grave (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

Algunos pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes contra el FVIII (inhibidores), lo que ocasiona una respuesta clínica insuficiente al tratamiento. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Los pacientes con la EVW, especialmente aquellos pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al FVW en muy raras ocasiones. Si dichos inhibidores aparecen, esta condición se manifestará en forma de una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos pueden aparecer asociados a reacciones anafilácticas. Así pues, en aquellos pacientes que experimenten reacciones anafilácticas deberá evaluarse la presencia de inhibidores. En tales casos, se recomienda se contacte un centro de hemofilia especializado.

En aquellos pacientes que reciban un preparado de FVW que contenga FVIII, niveles excesivos de FVIII:C de forma sostenida podrían incrementar el riesgo de trastornos trombóticos.

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII en pacientes con la EVW, existe el riesgo de que se produzcan trastornos trombóticos, particularmente en pacientes con riesgos clínicos o de laboratorio conocidos. Así pues, los pacientes con riesgo deben ser monitorizados ante la aparición de signos iniciales de trombosis. Debe iniciarse profilaxis contra tromboembolismo vascular, según recomendaciones vigentes.

Para la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver Precauciones de empleo adecuadas.

Si se observa cualquier reacción adversa, no descrita en este apartado, comuníquelo a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

No se han observado interacciones del complejo FVIII/FVW humano con otros medicamentos.

Incompatibilidades:

Fanhdi no debe mezclarse con otros medicamentos.

Únicamente debe utilizarse el equipo para inyección que se suministra para evitar un posible error en el tratamiento como consecuencia de la adsorción del complejo FVIII/FVW a la superficie interna de cualquier otro equipo para inyección.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hemostáticos.

Hemofilia A:

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el grado de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para concentrados de factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en la observación empírica de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en un $2,1 \pm 0,4\%$ de la actividad normal. La dosis necesaria se determina utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor VIII (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0,5$$

La dosis y la frecuencia de administración deben calcularse según la respuesta clínica del paciente.

En el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en % de plasma normal o UI/dl) en el período correspondiente. Puede emplearse la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de la hemorragia/ Tipo de cirugía	Nivel de factor VIII requerido (%)(UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/ Duración de la terapia (días)
--	--	---

Hemorragia

Hemartrosis y sangrado muscular u oral menores	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta curación.
Hemartrosis y hemorragia muscular o hematoma moderados	30 - 60	<i>Repetir la administración cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda desaparezcan.</i>
Hemorragias con peligro para la vida	60 - 100	Repetir la administración cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
<i>Menor</i> incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día hasta curación.
<i>Mayor</i>	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la administración cada 8 - 24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y continuar la terapia durante un mínimo de 7 días para mantener un nivel de actividad de factor VIII de 30% a 60% (UI/dl).

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de factor VIII durante todo el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las administraciones. Particularmente en las intervenciones de cirugía mayor, es imprescindible una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad plasmática de factor VIII). La respuesta individual de los pacientes a la terapia con factor VIII puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación *in vivo* y de semivida.

En la profilaxis a largo plazo para impedir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave deben administrarse dosis de 20 a 40 UI de factor VIII/kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos de administración o dosis más elevadas.

En los pacientes se debe controlar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se obtienen los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si el sangrado

no se controla con la dosis adecuada, deben realizarse ensayos para determinar la presencia de inhibidores de factor VIII. En pacientes con elevados niveles de inhibidor, puede ser que la terapia con factor VIII no sea efectiva y deban considerarse otras opciones terapéuticas. Dichas terapias deberán realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Enfermedad de von Willebrand:

Generalmente, 1 UI de FVW:RCo/kg eleva el nivel circulante del mismo aproximadamente en un 2%. Deben alcanzarse los niveles de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60%) y de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%).

Normalmente se recomienda 40 - 80 UI/kg de factor von Willebrand (FVW:RCo) y 20 - 40 UI/kg de FVIII:C para alcanzar la hemostasia.

Se puede necesitar una dosis inicial de 80 UI/kg de factor von Willebrand, especialmente en pacientes con el tipo 3 de la enfermedad de von Willebrand en que el mantenimiento de niveles adecuados puede necesitar dosis más elevadas que en otros tipos de la enfermedad de von Willebrand.

Se debe readministrar una dosis apropiada cada 12 - 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento depende del estado clínico del paciente, del tipo y severidad de la hemorragia, y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

En el uso de un preparado de factor von Willebrand que contenga factor VIII, el médico que realiza el tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII:C. Después de 24 - 48 h de tratamiento, y para evitar un aumento excesivo de FVIII:C debe considerarse la reducción de la dosis y/o prolongación del intervalo en la administración de la dosis, o bien se debe considerar el uso de productos con factor von Willebrand que contengan un bajo nivel de factor VIII.

Vía de administración: intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto radicado bajo número 2016060843

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.

**3.1.3.21. ENOXATAL[®] (ENOXAPARINA SÓDICA 40 mg/0,4 mL)
ENOXATAL[®] (ENOXAPARINA SÓDICA 60 mg/0,6 mL)
ENOXATAL[®] (ENOXAPARINA SÓDICA 80 mg/0,8 mL)**

Expediente : 20013938
Radicado : 2015105581/2016016543
Fecha : 19/01/2016
Fecha CR : 02/02/2016
Interesado : Vitalis S.A.C.I.
Fabricante : Gland Pharma Limited

Composición:

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Enoxatal es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicado en:

- Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado.
- La profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en la cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla o en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante la enfermedad aguda (Enoxatal 20 mg y Enoxatal 40 mg)
- Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis. (Enoxatal 60 mg 6.000 UI; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar).
Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, cuando se administra conjuntamente con warfarina sódica. (Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg)

- Tratamiento de de las complicaciones isquémicas de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetilsalicílico (aspirina).
(Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMcEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento [alcohol bencílico (para la formulación de multidosis solamente)].
- Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo
- Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo antiplaquetario en presencia de enoxaparina sódica
- Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
- Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
- Endocarditis séptica.

Precauciones y Advertencias:

- No administrar por vía intramuscular.
- Hemorragias
Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo.
En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado.
- No intercambiar Enoxatal con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.
- Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera

péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o postoperatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis.

–Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

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

- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter. Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con aclaramiento de creatinina

<30ml/min, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de enoxaparina es más prolongada; se debe considerar duplicar el tiempo de retirada de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja de enoxaparina prescrita (20 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día).

- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.
 - Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.
- Hemorragia en pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.
 - Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se recomienda ajustar la posología tanto profiláctica como terapéutica, ya que, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada en estos pacientes.
Aunque no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una cuidadosa monitorización clínica
 - Pacientes de bajo peso
En mujeres de bajo peso corporal (menos de 45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (menos de 57 kg) se ha observado un aumento de la exposición a

enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes.

– Pacientes obesos

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) y no existe ningún consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

– Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxatal. Es importante conseguir la hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxatal endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxatal continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

– Válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxatal como tromboprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

– Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas

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

mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

– Pruebas de laboratorio

En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas.

A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

– Monitorización del recuento de plaquetas

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina.

Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución.

En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con heparina, con o sin trombosis, la enoxaparina debe ser utilizada con extrema precaución. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede durar varios años. Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, un test *in vitro* de agregación plaquetaria tiene un valor predictivo limitado. La decisión de utilizar enoxaparina en tales casos debe realizarse consultando con un experto en el campo.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578

para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

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

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

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas post-comercialización están designadas con una frecuencia "no conocida".

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal.

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

Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitonea¹

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia*.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Hemorragia*. Pocofrecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea¹.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q:
Frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitonea¹.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia*. Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea¹.

*: 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:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Trombocitosis*. Frecuentes: Trombocitopenia.

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

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

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

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Trombocitosis*, Trombocitopenia. Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica.

* Incremento de plaquetas > 400 g/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

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

Todas las indicaciones:

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacción alérgica Raras: Reacción anafilactoide / anafiláctica.

Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas**)

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*

Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias: Raras: Hipercalemia.

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

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

Experiencia post-comercialización:

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

- Trastornos del sistema inmunológico
Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

- Trastornos del sistema nervioso
Dolor de cabeza.

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

- Trastornos de la sangre y del tejido linfático
– Anemia hemorrágica

- Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades
- Eosinofilia.
 - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 - Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas). Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica
 - Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina)
 - Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.
 - Alopecia.
 - Trastornos hepatobiliares
 - Lesión hepática hepatocelular
 - Lesión hepática colestásica.
 - Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo
 - Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Interacciones:

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

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

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

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

Advertencia: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas.

Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

1. En pacientes quirúrgicos:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo en cirugía abdominal), la posología recomendada de enoxaparina es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención.

En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo en cirugía ortopédica), la posología recomendada de enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención.

La duración de la profilaxis coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Los datos clínicos apoyan su utilización durante un periodo máximo de 4 semanas.

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

2. En pacientes no quirúrgicos:

En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4.000 UI) una vez al día en inyección subcutánea.

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

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

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

- En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 - 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión [0,8 a 1 mg (80- 100 UI/kg) para los casos de flujos bajos, unipunción, o diálisis superior a 4 horas]. En general, para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4.000 UI) es eficaz y bien tolerada. En caso de aparición de anillos de fibrina, se practicará una nueva inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 - 100 UI/kg), en función del tiempo que reste hasta el final de la diálisis.
- En pacientes de alto riesgo hemorrágico (en particular diálisis pre o post-operatorias), o que presenten un síndrome hemorrágico en evolución, las sesiones de diálisis se podrán efectuar utilizando una dosis de 0,4 - 0,5 mg/kg (40 - 50 UI/kg) (bipunción) o de 0,5 - 0,75 mg/kg (50 -75 UI/kg) (unipunción).

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

La administración de Enoxatal debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día, Tanto en los pacientes hospitalizados como ambulatorios, la terapia con warfarina sódica debe iniciarse cuando sea apropiado (usualmente dentro de las 72 horas de iniciado Enoxatal). En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

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

- La dosis recomendada de Enoxatal es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas, por vía subcutánea y administrada conjuntamente con aspirina por vía oral (de 100-325 mg una vez al día, a menos que este contraindicado)
- En estos pacientes debe prescribirse el tratamiento con enoxaparina sódica durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

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

Cuándo se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Enoxatal deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Enoxatal puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

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

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

Observaciones generales:

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

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

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

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

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

Insuficiencia renal:

- Insuficiencia renal grave:

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<30\text{m}^1/\text{min}$) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

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

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

Posología estándar:

1,5 mg/kg SC una vez al día.

1 mg/kg SC dos veces al día.

Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día

1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

Posología estándar:

1 mg/kg SC dos veces al día

Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años

Posología estándar:

30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)

Insuficiencia renal grave:

30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años

Posología estándar:

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

Insuficiencia renal grave:

1mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)

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

Posología estándar:

40 mg SC una vez al día
Insuficiencia renal grave:
20 mg SC una vez al día

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

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

- Insuficiencia renal leve o moderada
Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Anestesia espinal/epidural

Para pacientes que estén recibiendo anestesia espinal/epidural, ver sección 4.4: Anestesia espinal/epidural.

Forma de Administración:

Inyección subcutánea:

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

Técnica para la inyección subcutánea:

La inyección debe ser administrada preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxatal se administra por inyección subcutánea profunda. Cuando se usan jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe ser de forma alterna entre la izquierda y derecha de la pared abdominal anterolateral o posterolateral.

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

Inyección IV en bolo:

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

Técnica de Inyección para bolo intravenoso (sólo para la indicación de IAMEST agudo):

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

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

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

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

Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera:

Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa.

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

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

45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

Inyección línea arterial:

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

No debe ser administrado vía intramuscular.

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

Vía de Administración: Subcutánea / Intravascular durante hemodiálisis.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica- Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013180 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.9., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para los productos de la referencia.

Adicionalmente el interesado presenta alcance mediante radicado 2016016543 al radicado 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 para ser revisado con el radicado 2016016543 del 12/02/2016

3.1.3.22. 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:

	Enoxalow 20mg/0,2mL	Enoxalow 40mg/0,4mL	Enoxalow 60mg/0,6mL	Enoxalow 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 Enoxalw[®] así como de otras enoxaparinas sódicas no fue adecuadamente estudiado para casos de trombopprofilaxis 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 trombopprofilaxis. 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 cetorolaco;
- Dextrano 40, ticlopidina y clopidrogel;
- Glicocorticoides sistémicos;
- Agentes trombolíticos y anticoagulantes;
- Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.

En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar Enoxalow[®] (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 Enoxalow[®] (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 Enoxalow[®] (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 Enoxalow[®] (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 deambulaci3n del paciente (como promedio, de 7 a 10 d1as despu3s de la intervenci3n). Puede ser apropiada una duraci3n de tratamiento m1s prolongada en algunos pacientes y 3ste debe continuarse mientras haya riesgo de tromboembolia venosa y hasta la deambulaci3n del paciente.

Se ha comprobado que la administraci3n 3nica diaria de 40 mg de Enoxalow[®] (enoxaparina s3dica) por 3 semanas adem1s de la profilaxis inicial (en general, despu3s del alta hospitalaria) ha sido beneficiosa en pacientes sometidos a cirug1a ortop3dica.

Pacientes cl1nicos:

La dosis recomendada para pacientes cl1nicos es de 40 mg de enoxaparina s3dica, una vez al d1a, administrados por v1a subcut1nea. La duraci3n del tratamiento debe ser de, por lo menos, 6 d1as, y debe continuarse hasta la deambulaci3n total del paciente, por un per1odo m1ximo de 14 d1as.

2. Prevenci3n de la coagulaci3n del circuito extracorp3reo durante la hemodi1lisis

Administraci3n por v1a intravenosa:

La dosis recomendada es de 1 mg/Kg de Enoxalow[®] (enoxaparina s3dica) inyectada en la l1nea arterial del circuito, al inicio de la sesi3n de hemodi1lisis. 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 m1s larga que lo normal debe administrarse una dosis complementaria de 0,5 a 1,0 mg/Kg de Enoxalow[®] (enoxaparina s3dica). En pacientes con alto riesgo hemorr1gico, 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 posolog1a de Enoxalow[®] (enoxaparina s3dica) recomendada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda es de 1,5 mg/kg, una vez al d1a o 1 mg/kg, dos veces al d1a, administrados por v1a subcut1nea. Para pacientes con tromboembolia complicada, se recomienda la dosis de 1 mg/kg, dos veces al d1a.

La enoxaparina s3dica es prescrita generalmente por un per1odo medio de 10 d1as. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con Enoxalow[®] (enoxaparina s3dica) debe mantenerse hasta el inicio del efecto terap3utico del anticoagulante oral, medido a trav3s del tiempo de protrombina o del INR (de 2 a 3).

Poblaciones Especiales:

Ancianos:

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

Ni1os:

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 posológico en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposición a la enoxaparina sódica está significativamente aumentada en esta población.

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 preseta 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.

3.1.3.23. 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 trombotoprolifaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.
- **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min)

es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

- **Peso corporal:** En mujeres de bajo peso (<45Kg) y hombres de bajo peso (<57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.

- **Trombocitopenia inducida por heparina: Monitoreo de plaquetas:** La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.

- **Pruebas de laboratorio:** A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado). Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.

- **Anestesia espinal y/o epidural:** Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/ analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/ espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media,

déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.

- Procedimiento de resvascularización coronaria percutánea: Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.
- Embarazo y lactancia: Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.
- Otros: El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.
- Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.
- Reacciones locales: Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.

- Otras: Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilactoideas. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.

- Reacciones que requieren atención médica: Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.

- Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas: Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones: No mezclar con otros productos

Dosificación y Grupo Etario:

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

- En cirugía ortopédica.

Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días. En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con 40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

- **Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:**
La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día, vía subcutánea. El tratamiento con la enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.
- **Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:** La enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día. El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).
- **Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q:** 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.
- **Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:**
La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una Sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.
- **Insuficiencia renal:** Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina \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: Solución inyectable

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. 22 de 2016 SEMPB Primera Parte
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

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.

**3.1.3.24. IXIMAB 100 mg / 10 mL SOLUCIÓN INYECTABLE
IXIMAB 500 mg / 50 mL SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20110984
Radicado : 2016080942
Fecha : 17/06/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición:

Cada Vial por 10 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 100 mg.
Cada Vial por 50 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 500 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkin (LNH):

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
- En combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas de células B grandes.
- Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.
- Terapia de mantenimiento en LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC):

- Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.
- En asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Artritis Reumatoidea:

- En asociación con metotrexate en el tratamiento de Artritis Reumatoidea activa.

Vasculitis Activa:

- Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Anticitoplasma de los Neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

IXIMAB® (Rituximab) presenta las siguientes contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

Pacientes con infecciones graves y activas.

Pacientes con un estado inmunocomprometido grave.

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes precauciones:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP): Se debe tener presente que el Rituximab presenta riesgo potencial de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se han reportado casos raros de muerte por LMP asociados al uso de Rituximab. Se recomienda que los pacientes sean monitorizados con el propósito de detectar signos o síntomas neurológicos sospechosos de LMP. En caso de tener sospecha al respecto, se recomienda suspender la administración de Rituximab, hasta tanto no se descarte esta posibilidad. Si se considera pertinente, se recomienda en estos casos consultar o apoyarse en la valoración por un especialista en Neurología y exámenes complementarios, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste. En caso de confirmarse el diagnóstico de LPM, se debe suspender el tratamiento con Rituximab en forma indefinida.

Reacción a la perfusión: Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$) como en los casos de leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas grave, el cual podría manifestarse con disnea grave, broncoespasmo, hipoxia, fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. En estos pacientes, se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y se recomienda reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún $>25 \times 10^9/L$). Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, falla renal aguda, incremento de la Lactato dehidrogenasa (LDH), falla respiratoria aguda e incluso muerte. La falla respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar (visibles los Rx de Tórax). El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un mayor riesgo. En aquellos pacientes. En caso de presentarse el síndrome, se debe interrumpir la perfusión inmediatamente e instaurar el tratamiento sintomático correspondiente. Se debe tener en cuenta que en ocasiones luego de la mejoría inicial, podría una recidiva, por lo cual se recomienda continuar con la monitorización. Una vez se resuelve, de forma infrecuente se repite en un tratamiento posterior.

Por otra parte, se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles al suspender la administración de Rituximab y la administración de tratamientos de soporte con un fármaco antipirético, un antihistamínico, y otras medidas de soporte como oxígeno, solución salina intravenosa y/o broncodilatadores, y/o glucocorticoides.

Se debe tener presente que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas, incluyendo Rituximab. Se recomienda un manejo similar a lo anteriormente mencionado, incluyendo la posibilidad de emplear adrenalina, antihistamínicos, glucocorticoides y otras medidas de soporte. Además de lo anotado, también se han reportado casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda, cuyo enfoque y manejo deberá ser acorde a cada caso. Debido a que el Rituximab podría ocasionar hipotensión asociada a la infusión, se recomienda considerar suspender los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

Trastornos cardiacos: Se han reportado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas incluyendo aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardiaca y/o infarto de miocardio.

Por lo anterior, los pacientes con antecedentes o enfermedad actual cardiaca deben ser estrechamente vigilados.

Infecciones: Dado el mecanismo de acción de Rituximab y su efecto sobre las células B, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de infección. Se han reportado casos de infecciones graves, incluyendo casos de muerte. Se contraindica la administración de Rituximab en pacientes con infección activa grave: algunos ejemplos son, tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas y en general, pacientes con inmunodeficiencia grave.

Infecciones Hepatitis B: Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, algunos con desenlace mortal. Se recomienda entonces realizar pruebas para detección de hepatitis B (VHB-Virus de Hepatitis B) y, en aquellos pacientes portadores de hepatitis B o en aquellos con antecedentes de hepatitis B, se recomienda una vigilancia estrecha, incluyendo exámenes de laboratorio periódicos.

Neutropenia tardía: Dado el riesgo de neutropenia, se recomienda realizar medición periódica del nivel de neutrófilos, hasta al menos 6 meses luego de finalizado el tratamiento.

Reacciones de la piel: Se han reportado reacciones adversas en piel, incluyendo casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrosis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas de ellas con desenlace mortal.

Vacunación: Se recomienda verificar el estado de vacunación de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rituximab y en caso de requerirse, el esquema de vacunación debe ser completado al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas.

Uso concomitante y/o secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en Artritis Reumatoidea: 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. Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes en relación a signos y síntomas de infección, en caso de utilizar terapias biológicas y/o fármacos modificadores de la enfermedad.

Neoplasias malignas: Se debe tener presente que los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes advertencias:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 22 de 2016 SEMPB Primera Parte
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 deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de Rituximab de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se recomienda realizar una monitorización periódica de los pacientes y estar atento a signos o síntomas indicativos de LMP, especialmente en relación a aquellos que el paciente pudiera no advertir: por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos. Se recomienda aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuide, acerca de su tratamiento, y posibles signos o síntomas de alarma sobre los cuales pudiera no ser consiente.

Reacción a la perfusión: Debido a que los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$, como en los casos de leucemia linfática crónica), podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síndrome de liberación de citoquinas grave e incluso asociarse con un síndrome de lisis tumoral (u otras reacciones adversas asociadas a la perfusión), se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún $>25 \times 10^9/L$).

Reacciones adversas:

Iximab[®] (Rituximab) puede ocasionar los siguientes Eventos Adversos:

Los eventos adversos graves asociados con la administración del medicamento son:

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral). Algunos signos y/o síntomas que pueden presentarse son: hipertensión o hipotensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, con sensación de sofoco, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico generalizado, eritema, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, anafilaxis, reacción anafilactoide.
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otros eventos adversos graves, incluyendo reactivación de la hepatitis B y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Otros eventos adversos que pueden presentarse son:

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

- 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 $< 1/1000$
- Muy raras: $< 1/10.000$.

Infecciones: Muy frecuentes: infecciones bacterianas y/o virales. Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B, gastroenteritis. Raras: Infecciones virales graves, pneumocystis jiroveci. Muy raras: leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), reactivación de hepatitis B.

Trastornos de la sangre y del sistema inmunológico: Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia, reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema. Frecuentes: anemia, pancitopenia, granulocitopenia, hipersensibilidad. Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía. Raras: anafilaxis. Muy raras: aumento transitorio en los niveles séricos de IgM, Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero. Frecuencia no conocida: neutropenia tardía, trombocitopenia grave.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, hipercolesterolemia.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: Depresión, nerviosismo, ansiedad. insomnio.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Cefalea, parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad. Frecuentes: migraña, parestesias, mareos. Poco frecuentes: Disgeusia. Muy raras: neuropatía periférica con parálisis del nervio facial. Frecuencia no conocida: neuropatía craneal, pérdida o alteración de otros sentidos no mencionados.

Trastornos oculares: Frecuentes: trastornos del lagrimeo, conjuntivitis. Muy raras: Pérdida grave de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: tinnitus, dolor de oído. Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardiovasculares: Frecuentes: hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión, infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos

cardiacos. Poco frecuentes: fallo ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia. Raras: Acontecimientos cardiacos graves. Muy raros: Insuficiencia cardiaca, vasculitis, incluyendo vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios y mediastínicos: Frecuentes: broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis. Poco frecuentes: asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia. Raras: afección pulmonar intersticial. Muy raras: Insuficiencia respiratoria. Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta, diarrea, reflujo, úlceras en la boca. Poco frecuentes: aumento abdominal. Muy raras: perforación gastrointestinal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: prurito, erupción, alopecia. Frecuentes: urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de la piel. Muy raros: reacciones graves de la piel, Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell).

Trastornos musculoesqueléticos: Frecuentes: hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios: Muy raros: Insuficiencia renal.

Otros eventos adversos: Muy frecuentes: fiebre, escalofrío, astenia, cefalea. Frecuentes: dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica. Poco frecuentes: Dolor en el lugar de la aplicación.

Dosificación y grupo etario:

Iximab[®] (Rituximab) debe ser administrado por un médico con experiencia y bajo supervisión estrecha, en un sitio que disponga de los elementos y el equipo completo para una reanimación

Iximab[®] (Rituximab) puede administrarse por vía subcutánea (SC), durante aproximadamente 5 minutos, o por vía intravenosa (IV) en infusión lenta.

Para infusión intravenosa, se recomienda la siguiente pauta de administración: En la primera perfusión, se recomienda una velocidad de infusión de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30

minutos, hasta un máximo de 400 mg/h; para la segunda infusión, la velocidad inicial es de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Para la vía subcutánea, se recomienda la pared abdominal y cada aplicación debe ser en un sitio diferente, en áreas en donde la piel no esté enrojecida, con equimosis, sensible, dura, ni en áreas donde haya lunares o cicatrices. Se recomienda administrar premedicación con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión/administración, IV/SC.

También se recomienda la premedicación con glucocorticoides cuando se administre con un esquema de quimioterapia que incluya corticoides.

Linfoma no-Hodgkin (Linfoma folicular):

Como terapia de inducción y en forma combinada con quimioterapia, se recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide, si procede.

Como terapia de mantenimiento y en Linfoma Folicular previamente no tratado y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal una vez cada 2 meses, iniciando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción. En Linfoma Folicular en recaída o refractario y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses, iniciando tres meses después de la última dosis de la terapia de inducción. La terapia de mantenimiento se recomienda administrar hasta la progresión de la enfermedad o hasta máximo 2 años.

Como Monoterapia y en pacientes con Linfoma Folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia, la dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas.

Linfoma no-Hodgkin (Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes:) Se recomienda en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide.

Leucemia Linfocítica Crónica: La dosis recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. Se recomiendan algunas medidas de profilaxis tales como una adecuada hidratación, uricostáticos 48 horas antes y en aquellos pacientes con recuentos de linfocitos > 25 x 10⁹/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa antes de la infusión.

Artritis Reumatoidea: Se recomienda administrar 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida posteriormente de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La respuesta clínica usualmente se alcanza entre las semanas 16 y 24, por lo cual la necesidad de ciclos de tratamiento adicional debe evaluarse en ese momento.

Vasculitis Activa - Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica: La dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas. Además de la profilaxis recomendada con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina), antes de cada infusión/administración, IV/SC, también se recomienda la premedicación con metilprednisolona 1.000 mg/día vía intravenosa entre 1 y 3 días antes, siendo la última dosis el mismo día previo a la infusión de Rituximab.

Vía de Administración: Intravenosa; Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01-2016
- Información para prescribir versión 01-2016

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.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. TAZAROTENE 0.1%, DAPSONA 5%

Expediente : 20112091
 Radicado : 2016095684
 Fecha : 15/07/2016
 Interesado : Lafranco S.A.S.
 Fabricante : Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada 100 g de gel contienen tazarotene 0.1% equivalentes a 100 mg, Dapsona 5% equivalentes a 5 g.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgar leve o moderado

Contraindicaciones: La combinación de Tazarotene 0.1%-Dapsona 5% no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los principios activos. Embarazo y lactancia. Niños menores de doce años.

Precauciones y advertencias:

Embarazo: La combinación en gel de Dapsona 5%-Tazarotene 0.1% se encuentra contraindicada durante la gestación ya que estudios en animales han demostrado teratogenicidad tipo retinoide. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras toma este medicamento, el tratamiento debe interrumpirse y el paciente debe ser informada del daño potencial para el feto.

Lactancia: No existen estudios que determinen con fiabilidad la transferencia de los dos principios activos en la leche materna de los seres humanos después de su aplicación tópica. No se prevén efectos en el lactante, ya que la exposición sistémica de la mujer que amamanta a los principios contenidos en la combinación, es insignificante.

Anticoncepción: Se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento. Las mujeres con potencial de procrear deben ser advertidas del riesgo potencial y el uso adecuado de planificación familiar.

Un resultado negativo de la prueba de embarazo debe ser obtenido dentro de 2 semanas antes de iniciar la terapia

Uso en niños: La seguridad de la Dapsona 5% y Tazarotene 0.1% no se ha evaluado en niños menores de 12 años. En este grupo de edad no se recomienda el uso de la combinación tópica de Dapsona 5%-Tazarotene 0.1%

Deficiencia de la G6PD: La aplicación tópica de Dapsona 5% se evaluó en un estudio aleatorizado, cruzado y doble ciego, sobre 64 pacientes con deficiencia de G6PD y acné vulgar. La aplicación tópica de Dapsona 5% en gel se asoció con una caída de 0,32 g / dL en la hemoglobina después de dos semanas de tratamiento, sin que se hallaran otras alteraciones relacionadas (aumento de los reticulocitos, bilirrubinas o haptoglobina). Todos los niveles de hemoglobina regresaron a los parámetros de los valores basales a la semana 12 de tratamiento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas durante los ensayos clínicos con Tazarotene en gel al 0.1%- Dapsona al 5% están limitadas a la piel. Los eventos más reportados son en orden descendente, descamación, piel seca, eritema y sensación de ardor (10-30% de los pacientes tratados). Otros eventos usuales son prurito, irritación, dolor, edema y decoloración de la piel (1-10%).

En general las reacciones adversas producidas por la Dapsona tópica son leves y poco frecuentes; puede producir náuseas, anorexia, mareos, cefalea y, en ocasiones, metahemoglobinemia, agranulocitosis y hemólisis. La hemólisis es dependiente de la dosis; la dosis habitual de 100 mg no la produce, a menos que el paciente tenga deficiencia de la G-6-PD como ya se explicó con anterioridad.

Interacciones:

Tazarotene 0.1% tiene un mínimo porcentaje de absorción sistémica (5%) por lo cual el potencial de interacciones es bajo. Se ha reportado un mayor riesgo de fotosensibilidad en pacientes que están tomando medicamentos como tetraciclinas, tiazidas, fluoroquinolonas, o fenotiazinas.

La tasa de absorción y los niveles plasmáticos de Dapsona 5% son equivalentes al 1% de los niveles séricos observados después de una dosis de 100 mg de Dapsona por vía oral. La administración concomitante de Dapsona 5% y Trimetoprim-Sulfametoxazol (160-800 mg) ha demostrado un aumento en los niveles plasmáticos de Dapsona hasta del 40%.

Dosificación y Grupo Etario:

Hombres y Mujeres mayores de 12 años con diagnóstico de acné vulgar. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento. Durante el mismo deben usar un método anticonceptivo regular.

Vía de administración: Tópica

Condición de venta: Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir radicada bajo número 2016095684

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.

3.1.4.2. MEFAXINA[®] 800/400

Expediente : 20112099
 Radicado : 2016095724
 Fecha : 15/07/2016
 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 800 mg + Rifaximina 400 mg

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.

Precauciones y advertencias:

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.

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.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto versión 01-2016 Junio / 2016
- Información para prescribir versión 01-2016 Junio / 2016

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.

3.1.4.3. DUOTILOX®

Expediente : 20112101
 Radicado : 2016095750
 Fecha : 15/07/2016
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene bromuro de otilonio 40 mg + simeticona 200 mg

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Duotilox® está indicado como antiflatulento y antiespasmódico gastrointestinal.

Contraindicaciones:

Duotilox® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes del medicamento.

- Hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico u obstrucción intestinal, estenosis pilórica.
- 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.

Precauciones y advertencias:

Duotilox® podría potenciar los efectos farmacológicos y/o eventos adversos algunos fármacos, incluyendo antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y anticolinérgicos. Se debe administrar con precaución a pacientes con taquicardia.

Reacciones adversas:

Duotilo^x® (Bromuro de Otilonio + Simeticona) puede ocasionar los siguientes Eventos Adversos: náuseas, epigastralgia o dolor abdominal, sensación de cansancio, astenia, fatiga, sequedad de boca, cefalea, vértigo, prurito, eritema, urticaria, angioedema, palpitaciones, visión borrosa, midriasis, retención urinaria.

Interacciones:

Duotilox® podría potenciar los efectos farmacológicos y/o eventos adversos algunos fármacos, incluyendo antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y anticolinérgicos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Duotilox® (Bromuro de Otilonio + Simeticona) Tabletas Recubiertas en pacientes adultos es de 1 tableta dos o tres veces al día, en lo posible 20 minutos antes de las comidas.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto versión 01 Junio / 2016
- Información para prescribir versión 01 Junio / 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, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene bromuro de otilonio 40 mg + simeticona 200 mg

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Duotilox[®] está indicado como antiflatulento y antiespasmódico gastrointestinal.

Contraindicaciones:

Duotilox[®] está contraindicado en:

o Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes del medicamento.

o Hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico u obstrucción intestinal, estenosis pilórica.

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.

Precauciones y advertencias:

Duotilox[®] podría potenciar los efectos farmacológicos y/o eventos adversos algunos fármacos, incluyendo antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y anticolinérgicos. Se debe administrar con precaución a pacientes con taquicardia.

Reacciones adversas:

Duotilo^{x®} (Bromuro de Otilonio + Simeticona) puede ocasionar los siguientes **Eventos Adversos:** náuseas, epigastalgia o dolor abdominal, sensación de cansancio, astenia, fatiga, sequedad de boca, cefalea, vértigo, prurito, eritema, urticaria, angioedema, palpitaciones, visión borrosa, midriasis, retención urinaria.

Interacciones:

Duotilox[®] podría potenciar los efectos farmacológicos y/o eventos adversos algunos fármacos, incluyendo antihistamínicos, antidepressivos tricíclicos y anticolinérgicos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Duotilox[®] (Bromuro de Otilonio + Simeticona) Tabletas Recubiertas en pacientes adultos es de 1 tableta dos o tres veces al día, en lo posible 20 minutos antes de las comidas.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.5.0.N30

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01 Junio / 2016 y la Información para prescribir versión 01 Junio / 2016.

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.

3.1.4.4. LIPOMEGA 40

Expediente : 20109856
Radicado : 2016068419
Fecha : 23/05/2016
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición:

Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene ácidos omega 3 etil ester al 84% (equivalente a 840 mg de EPA + DHA) 1 g, atorvastatina cálcica equivalente a atorvastatina base 40 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina con forma de dosificación Unigel[™]

Indicaciones: Hipolipemiente para pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que están siendo controlados con ambos principios activos e igual concentración de manera separada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a atorvastatina, aceites de pescado o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo.

Precauciones y advertencias:

No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en niños menores de 10 años. Por ésta misma razón se desaconseja amamantar bebés mientras se recibe este medicamento.

Reacciones adversas:

Se han reportado raros casos de rabdomiólisis con el uso de estatinas, especialmente si se administran en forma concomitante con ciclosporina, fibratos, eritromicina, niacina o antimicóticos azólicos. Cantidades elevadas (> 10 g/día) de aceite de pescado se asocian con molestias digestivas en algunos individuos.

Interacciones:

Las concentraciones de atorvastatina pueden elevarse considerablemente en presencia de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4, como eritromicina, ciclosporina u otros, generando el riesgo potencial de efectos adversos sobre el músculo estriado (rabdomiólisis). No se han demostrado interacciones con los etil ésteres de Omega 3

Dosificación y Grupo Etario:

Se sugiere en general una cápsula diaria con la cena. La dosis máxima recomendada de atorvastatina es de 80 mg/día.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. RELIVIAN XR®

Expediente : 20111854
 Radicado : 2016092079
 Fecha : 13/07/2016
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
 Fabricante : Catalent Pharma Solutions, LLC

Composición:

Cada cápsula de liberación prolongada contienen topiramato 25 mg
 Cada cápsula de liberación prolongada contienen topiramato 50 mg
 Cada cápsula de liberación prolongada contienen topiramato 100 mg
 Cada cápsula de liberación prolongada contienen topiramato 200 mg

Forma farmacéutica:

Cápsulas de liberación prolongada

Indicaciones:

Crisis epilépticas de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas:

Las cápsulas de Relivian XR® (topiramato) de liberación prolongada están indicadas como monoterapia inicial en pacientes de 10 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico- clónicas generalizadas y como terapia adyuvante en pacientes de 6 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas. No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes en quienes se haya cambiado a la monoterapia desde un esquema anterior con otros fármacos anticonvulsivos.

Síndrome de Lennox-Gastaut:

Las cápsulas Relivian XR® (topiramato) de liberación prolongada están indicadas como tratamiento adyuvante en pacientes de 6 años de edad y mayores con crisis epilépticas asociadas con el síndrome de Lennox- Gastaut

Migraña:

Relivian XR[®] (25 mg, 50 mg y 100 mg) está indicado en el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores.

Contraindicaciones:

Relivian XR[®] está contraindicado en pacientes:

Con consumo reciente de alcohol (es decir, 6 horas antes o 6 horas después de la administración de Relivian XR[®]).

Con acidosis metabólica que tomen metformina concomitante.

Precauciones y Advertencias:

- Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado
- Oligohidrosis e hipertermia
- Acidosis metabólica
- Interacción con alcohol
- Conductas e ideas suicidas
- Reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas
- Toxicidad fetal
- Retiro de medicamentos antiepilépticos
- Hiperamonemia y encefalopatía
- Cálculos renales
- Hipotermia con uso concomitante de ácido valproico
- Parestesia
- Interacción con otros depresores del SNC
- Defectos del campo visual

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se tratan con más detalle en otras secciones de la información para prescribir:

- Miopía aguda y cierre secundario del ángulo
- Oligohidrosis e hipertermia
- Acidosis metabólica
- Comportamiento y pensamientos suicidas
- Reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas
- Toxicidad fetal
- Retiro de fármacos antiepilépticos

- Hiperamonemia y encefalopatía (con y sin uso concomitante de ácido valproico)
- Cálculos renales
- Hipotermia con uso concomitante de ácido valproico
- Parestesia
- Defectos del campo visual

Los datos descritos en las siguientes secciones se obtuvieron mediante el uso de tabletas de topiramato de liberación inmediata en estudios de pacientes con epilepsia. Relivian XR[®] no se ha probado en ningún estudio clínico de fase III, aleatorizado, controlado por placebo en la población de pacientes con epilepsia. Sin embargo, se espera que Relivian XR[®] produzca un perfil de reacción adversa similar a topiramato de liberación inmediata.

Experiencia en estudios clínicos:

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas observadas en estudios de monoterapia:

Adultos de 17 años de edad en adelante:

Las reacciones adversas en el estudio controlado (estudio 1), que ocurrieron con mayor frecuencia en adultos del grupo de 400 mg al día (con incidencia mayor que o igual al 5%) y con una tasa más alta que la del grupo de 50 mg al día fueron: parestesias, disminución de peso, somnolencia, anorexia, mareos y problemas con la memoria.

Aproximadamente, el 21% de 159 pacientes adultos en el grupo de 400 mg al día que recibieron topiramato como monoterapia en el estudio 1, suspendieron la terapia debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes (mayores o iguales al 2% más frecuentes que una dosis baja de 50 mg al día de topiramato) que provocaron la interrupción de este estudio fueron: la dificultad con la memoria, la fatiga, astenia, insomnio, somnolencia y parestesia.

Pacientes pediátricos de 10 a 16 años de edad:

Las reacciones adversas en el estudio controlado (estudio 1), que se presentaron con mayor frecuencia en los niños (de 10 años a 16 años de edad) en el grupo de 400 mg de topiramato al día (incidencia mayor o igual al 5%) y con una tasa mayor que el grupo

de 50 mg al día fueron: disminución de peso, infección de vías respiratorias superiores, parestesias, anorexia, diarrea y problemas del estado de ánimo.

Aproximadamente, el 12% de 57 pacientes pediátricos en el grupo de 400 mg al día que recibieron topiramato como monoterapia en la terapia discontinuada del estudio controlado debido a reacciones adversas. Las más comunes (mayor 5%), que dieron como resultado la suspensión en este estudio fueron: problemas de concentración/atención.

Tabla 2. Incidencia de las reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento en el estudio de epilepsia con monoterapia en adultos^a cuya incidencia fue de al menos 2% en el grupo de 400 mg/día de topiramato de liberación inmediata y mayor a la tasa en el grupo de 50 mg/día de topiramato de liberación inmediata.

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día)	
	50 (n =160)	400 (n=159)
Trastornos generales del cuerpo completo		
Astenia	4	6
Dolor de pierna	2	3
Dolor precordial	1	2
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Parestesia	21	40
Mareos	13	14
Hipoestesia	4	5
Ataxia	3	4
Hipertonía	0	3
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Diarrea	5	6
Estreñimiento	1	4
Gastritis	0	3
Boca seca	1	3
Reflujo gastroesofágico	1	2
Trastorno del sistema hepático y biliar		
Incremento de gamma-GT	1	3
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	6	16
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	9	15
Anorexia	4	14
Dificultad con la memoria	5	10
NOS		
Insomnio	8	9
Depresión	7	9
Problemas de atención/concentración	7	8

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día)	
	50 (n =160)	400 (n=159)
Ansiedad	4	6
Aletargamiento psicomotor	3	5
Problemas de estado de ánimo	2	5
Confusión	3	4
Problemas cognitivos NOS	1	4
Disminución de la libido	0	3
Trastornos reproductivos, pacientes del sexo femenino		
Hemorragia vaginal	0	3
Trastornos de los eritrocitos		
Anemia	1	2
Trastornos de los mecanismos de resistencia		
Infección viral	6	8
Infección	2	3
Trastornos del sistema respiratorio		
Bronquitis	3	4
Rinitis	2	4
Disnea	1	2
Trastornos cutáneos y de los apéndices		
Erupción cutánea	1	4
Prurito	1	4
Acné	2	3
Trastornos de los sentidos, otros		
Alteración del gusto	3	5
Trastornos del sistema urinario		
Cistitis	1	3
Cálculos renales	0	3
Infección de vías urinarias	1	2
Disuria	0	2
Frecuencia de la micción	0	2

^a Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Los pacientes pudieron haber reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

Tabla 3. Incidencia de reacciones adversas de aparición durante el tratamiento en el estudio de monoterapia de epilepsia en pacientes pediátricos (edad de 10 a 16 años)^a cuando la incidencia fue de la menos del 5% en el grupo de 400 mg/día de topiramato de liberación inmediata y mayor a la tasa en el grupo de 50 mg/día de topiramato de liberación inmediata.

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosis de topiramato de liberación inmediata (mg/día)
---------------------------------------	--

	50 (n =57)	400 (n=57)
Trastornos generales sistémicos		
Fiebre	0	9
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Parestesia	2	16
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Diarrea	5	11
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	7	21
Trastornos psiquiátricos		
Anorexia	11	14
Problemas de estado de ánimo	2	11
Problemas de concentración/atención	4	9
Problemas cognitivos NOS	0	7
Nerviosismo	4	5
Trastornos de mecanismos de defensa		
Infección viral	4	9
Infección	2	7
Trastornos del sistema respiratorio		
Infección de vías respiratorias superiores	16	18
Rinitis	2	7
Bronquitis	2	7
Sinusitis	2	5
Trastornos cutáneos y de los apéndices		
Alopecia	2	5

^a Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Los pacientes pudieron haber reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

Las reacciones adversas observadas en los estudios de epilepsia para terapia adyuvante:

Las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de topiramato a dosis de 200 a 400 mg al día en estudios controlados en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial, crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias o síndrome de Lennox-Gastaut que se observaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con topiramato y que no parecieron estar relacionadas con la dosis fueron: somnolencia, ataxia, trastornos del habla y problemas relacionados con el habla, aletargamiento psicomotor, visión anormal, dificultad con la memoria, parestesia y diplopía. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con las dosis de 200 mg a 1000 mg al día fueron: fatiga, nerviosismo, dificultad con la concentración o atención,

confusión, depresión, anorexia, problemas de lenguaje, ansiedad, problemas de estado de ánimo y disminución de peso.

Las reacciones adversas asociadas con el uso de topiramato a dosis de 5 mg/kg/día a 9 mg/kg/día en estudios controlados en pacientes pediátricos con crisis epilépticas de inicio parcial, crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias, o síndrome de Lennox-Gastaut que se observaron en mayor frecuencia en los pacientes tratados con topiramato fueron: fatiga, somnolencia, anorexia, nerviosismo, dificultad de concentración/atención, dificultad con la memoria, reacción agresiva y pérdida de peso.

En estudios clínicos controlados en adultos, el 11% de los pacientes tratados con topiramato de 200 a 400 mg al día como terapia adyuvante suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas. Esta tasa parece incrementar con dosificaciones superiores a 400 mg al día. Los eventos adversos asociados con la interrupción de la terapia incluyen: somnolencia, mareos, ansiedad, dificultad con la concentración o la atención, fatiga, y parestesia, así como el incremento de dosificaciones superiores a 400 mg al día. Ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron terapia adyuvante con topiramato de 5 mg/kg/día a 9 mg/kg/día en estudios clínicos controlados interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Aproximadamente, el 28% de 1757 adultos con epilepsia que recibieron topiramato a dosis de 200 mg a 1600 mg al día en los estudios clínicos, interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas; un paciente pudo haber reportado más de una reacción adversa. Estas reacciones adversas fueron: aletargamiento psicomotor (4.0%), dificultad con la memoria (3,2%), fatiga (3,2%), confusión (3,1%), somnolencia (3,2%), dificultad de concentración/atención (2,9%), anorexia (2,7%), depresión (2,6%), vértigo (2,5%), disminución de peso (2,5%), nerviosismo (2,3%), ataxia (2,1%) y parestesia (2,0%). Aproximadamente, el 11% de 310 pacientes pediátricos que recibieron topiramato en dosis de hasta 30 mg/kg/día interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas asociadas con la suspensión del tratamiento incluyen: crisis epilépticas agravadas (2.3%), dificultad de concentración/atención (1,6%), problemas de lenguaje (1,3%), trastorno de la personalidad (1,3%) y somnolencia (1,3%).

Incidencia en estudios clínicos controlados de epilepsia- terapia adyuvante--crisis epilépticas de inicio parcial, crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias y síndrome de Lennox-Gastaut:

La tabla 4 enumera reacciones adversas que se produjeron en al menos el 1% de los adultos tratados con 200 a 400 mg al día de topiramato en estudios controlados y que fueron numéricamente más frecuentes a estas dosis que en los pacientes tratados con placebo. En general, la mayoría de los pacientes que experimentaron reacciones adversas durante las primeras ocho semanas de estos estudios ya no las

experimentaron para su última visita. En la tabla 7 se enumeran las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 1% de los pacientes pediátricos tratados con 5 mg/kg a 9 mg/kg de topiramato en estudios controlados que fueron numéricamente más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo.

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios doble ciego de tratamiento adyuvante para epilepsia:

Otras reacciones adversas que se produjeron en más de 1% de los adultos tratados con 200 mg a 400 mg de topiramato en estudios de epilepsia controlados con placebo, pero con frecuencia igual o mayor en el grupo de placebo fueron: cefalea, lesión, ansiedad, erupción cutánea, dolor, crisis epilépticas agravadas, tos, fiebre, diarrea, vómitos, debilidad muscular, insomnio, trastorno de la personalidad, dismenorrea, infección de vías respiratorias superiores y dolor ocular.

Tabla 4. Incidencia de las reacciones adversas en estudios de epilepsia con terapia adyuvante controlados con placebo en adultos ^{a, b, c}

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Trastornos generales			
Fatiga	13	15	30
Astenia	1	6	3
Dolor de espalda	4	5	3
Dolor precordial	3	4	2
Síntomas similares a influenza	2	3	4
Dolor de pierna	2	2	4
Bochornos	1	2	1
Alergia	1	2	3
Edema	1	2	1
Ozocrocía	0	1	0
Escalofríos	0	1	<1
Trastornos del sistema nervioso central y periférico			
Mareos	15	25	32
Ataxia	7	16	14
Trastornos del habla o problemas relacionados con el habla	2	13	11
Parestesia	4	11	19
Nistagmo	7	10	11
Temblores	6	9	9
Problemas de lenguaje	1	6	10
Coordinación anormal	2	4	4
Hipoestesia	1	2	1
Marcha anormal	1	3	2
Contracciones musculares	1	2	2

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
involuntarias			
Estupor	0	2	1
Vértigo	1	1	2
Trastornos del sistema gastrointestinal			
Náusea	8	10	12
Dispepsia	6	7	6
Dolor abdominal	4	6	7
Estreñimiento	2	4	3
Gastroenteritis	1	2	1
Boca seca	1	2	4
Gingivitis	<1	1	1
Trastornos GI	<1	1	0
Trastornos auditivos y vestibulares			
Disminución de la audición	1	2	1
Trastornos metabólicos y nutricionales			
Disminución de peso	3	9	13
Trastornos del sistema musculoesquelético			
Mialgia	1	2	2
Dolor esquelético	0	1	0
Trastornos hemorrágicos, plaquetarios y de la coagulación			
Epistaxis	1	2	1
Trastornos psiquiátricos			
Somnolencia	12	29	28
Nerviosismo	6	16	19
Aletargamiento psicomotor	2	13	21
Dificultad con la memoria	3	12	14
Anorexia	4	10	12
Confusión	5	11	14
Depresión	5	5	13
Dificultad con la concentración/atención	2	6	14
Problemas de estado de ánimo	2	4	9
Agitación	2	3	3
Reacciones agresivas	1	3	3
Carga emocional	1	3	3
Problemas cognitivos	1	3	3
Disminución de la libido	1	2	<1
Apatía	1	1	3
Despersonalización	1	1	2
Trastornos reproductivos femeninos			
Dolor de mama	2	4	0
Amenorrea	1	2	2
Menorragia	0	2	1
Trastornos de la menstruación	1	2	1
Trastornos reproductivos masculinos			

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Trastornos prostáticos	<1	2	0
Trastornos de mecanismos de defensa			
Infección	1	2	1
Infección viral	1	2	<1
Candidiasis	<1	1	0
Trastornos del sistema respiratorio			
Faringitis	2	6	3
Rinitis	6	7	6
Sinusitis	4	5	6
Disnea	1	1	2
Trastornos cutáneos y de los apéndices			
Trastornos de la piel	<1	2	1
Incremento en el sudor	<1	1	<1
Erupción cutánea, eritematosa	<1	1	<1
Otros trastornos de sentidos especiales y otros			
Alteración del gusto	0	2	4
Trastornos del sistema urinario			
Hematuria	1	2	<1
Infección de vías urinarias	1	2	3
Frecuencia de la micción	1	1	2
Incontinencia urinaria	<1	2	1
Orina anormal	0	1	<1
Trastornos de la visión			
Visión anormal	2	13	10
Diplopía	5	10	10
Trastornos de leucocitos y del sistema reticuloendotelial			
Leucopenia	1	2	1

^a Los pacientes en estos estudios de tratamiento adyuvante recibieron de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de topiramato o placebo.

^b Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Es posible que los pacientes hayan reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

^c Las reacciones adversas reportadas por al menos 1% de los pacientes en el grupo de topiramato de 200 mg a 400 mg al día y fueron más comunes que en el grupo de placebo.

Reacciones adversas observadas en los estudios de tratamiento adyuvante en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial (estudio 7):

El estudio 7 fue un estudio doble ciego, aleatorizado, de terapia adyuvante, controlado con placebo, de grupos paralelos, con 3 brazos de tratamiento: 1) placebo; 2) topiramato de 200 mg al día, con una dosis inicial de 25 mg al día, con incrementos de 25 mg al día cada semana durante 8 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 200 mg; y 3) de topiramato de 200 mg al día, con una dosis inicial de 50 mg al día, que se incrementó a 50 mg al día cada semana durante 4 semanas hasta

que se alcanzara la dosis de mantenimiento de 200 mg al día. Todos los pacientes se mantuvieron con carbamazepina concomitante con o sin otro medicamento antiepiléptico.

La incidencia de reacciones adversas no difirió significativamente entre los 2 esquemas de topiramato. Debido a que las frecuencias de las reacciones adversas reportadas en este estudio fueron notablemente menores a las reportadas en los estudios previos para epilepsia, no se pueden comparar directamente con los datos obtenidos en otros estudios.

Tabla 5. Incidencia de las reacciones adversas en el estudio 7^{a, b, c}

Sistema corporal/ reacción adversa	Dosis de topiramato (mg / día)	
	50 (n =92)	400 (n=171)
Trastornos generales sistémicos		
Fatiga	4	9
Dolor precordial	1	2
Trastornos cardiovasculares, generales		
Hipertensión	0	2
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Parestesia	2	9
Mareos	4	7
Temblores	2	3
Hipoestesia	0	2
Calambres en las piernas	0	2
Problemas de lenguaje	0	2
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Dolor abdominal	3	5
Estreñimiento	0	4
Diarrea	1	2
Dispepsia	0	2
Sequedad de boca	0	2
Trastornos auditivos y vestibulares		
Acúfenos	0	2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	4	8
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	9	15
Anorexia	7	9
Nerviosismo	2	9
Dificultad con la concentración/atención	0	5
Insomnio	3	4
Dificultad con la memoria	1	2
Reacción agresiva	0	2
Trastornos del sistema respiratorio		
Rinitis	0	4
Trastornos del sistema urinario		
Cistitis	0	2
Trastornos de la visión		
Diplopía	0	2

Sistema corporal/ reacción adversa	Dosis de topiramato (mg / día)	
	50 (n =92)	400 (n=171)
Visión anormal	0	2

^a Los pacientes en estos estudios de tratamiento adyuvante recibieron de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de topiramato o placebo.

^b Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Es posible que los pacientes hayan reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

^c Las reacciones adversas reportadas por al menos 2% de los pacientes en el grupo de topiramato de 200 mg al día y fueron más comunes que en el grupo de placebo.

Tabla 6. Incidencia (%) de las reacciones adversas relacionadas con la dosis de estudios de tratamiento adyuvante controlados con placebo en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial (estudios 2 -7)^a

Reacción adversa	Placebo (n=216)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		200 mg (n=45)	400 (n=68)	600 mg (n=414)
Fatiga	13	11	12	30
Nerviosismo	7	13	18	19
Dificultad para concentrarse/atención	1	7	9	14
Confusión	4	9	10	14
Depresión	6	9	7	13
Anorexia	4	4	6	12
Problemas de lenguaje	<1	2	9	10
Ansiedad	6	2	3	10
Problemas del estado de ánimo	2	0	6	9
Disminución de peso	3	4	9	13

^a No se realizaron estudios de respuesta a la dosis para otras indicaciones en adultos o pediátricas.

Tabla 7. Incidencia (%) de las reacción adversa en estudios de epilepsia de tratamiento adyuvante controlados con placebo en pacientes pediátricos (de 2 a 16 años) ^{a, b, c} (estudio 8)

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Trastornos generales		
Fatiga	5	1
Lesión	13	1
Reacción alérgica	1	2
Dolor de espalda	0	1
Palidez	0	1
Trastornos cardiovasculares, generales		
Hipertensión	0	1
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Marcha anormal	5	8
Ataxia	2	6
Hipercinesia	4	5

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Mareo	2	4
Trastornos del habla/problemas relacionados con el habla	2	4
Hiporreflexia	0	2
Crisis epilépticas tónico-clónicas	0	1
Incontinencia fecal	0	1
Parestesias	0	1
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Náusea	5	6
Incremento de saliva	4	6
Estreñimiento	4	5
Gastroenteritis	2	3
Disfagia	0	1
Flatulencia	0	1
Reflujo gastroesofágico	0	1
Glositis	0	1
Hiperplasia en encías	0	1
Trastornos del ritmo y frecuencia cardíaca		
Bradicardia	0	1
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	1	9
Sed	1	2
Hipoglucemia	0	1
Aumento de peso	0	1
Trastornos sanguíneos, de plaquetas y coagulación		
Púrpura	4	8
Epistaxis	1	4
Hematoma	0	1
Incremento de protrombina	0	1
Trombocitopenia	0	1
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	16	26
Anorexia	15	24
Nerviosismo	7	14
Trastorno de personalidad (problemas de conducta)	9	11
Problemas de concentración / atención	2	10
Reacción agresiva	4	9
Insomnio	7	8
Dificultad con la memoria	0	5
Confusión	3	4
Aletargamiento psicomotor	2	3
Incremento del apetito	0	1
Neurosis	0	1
Trastornos reproductivos femeninos		
Leucorrea	0	2
Trastornos de los mecanismos de resistencia		
Infección viral	3	7
Trastornos del sistema respiratorio		
Neumonía	1	5
Trastorno respiratorio	0	1

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Trastornos cutáneos y de apéndices		
Trastorno cutáneo	2	3
Alopecia	1	2
Dermatitis	0	2
Hipertrichosis	1	2
Erupción cutánea eritematosa	0	2
Eczema	0	1
Seborrea	0	1
Decoloración de la piel	0	1
Trastornos del sistema urinario		
Incontinencia urinaria	2	4
Nicturia	0	1
Trastornos de la visión		
Anomalía ocular	1	2
Visión anormal	1	2
Diplopía	0	1
Lagrimo anormal	0	1
Miopía	0	1
Trastornos de leucocitos y del sistema reticuloendotelial		
Leucopenia	0	2

^a Los pacientes en estos estudios de terapia adyuvante recibieron de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de topiramato o placebo.

^b Los valores que representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Es posible que los pacientes hayan reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

^c Las reacciones adversas reportadas por al menos 1% de los pacientes de los pacientes tratados con topiramato y ocurrió más frecuentemente en pacientes tratados con topiramato que en pacientes tratados con placebo.

Anomalías de laboratorio:

El topiramato disminuye el bicarbonato sérico.

El tratamiento con topiramato de liberación inmediata se asocia con cambios en varios analitos de laboratorio clínicos en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Se deben anticipar efectos similares con el uso de Relivian XR[®].

Los estudios controlados de tratamiento con topiramato adyuvante de adultos de las crisis epilépticas de inicio parcial mostraron una mayor incidencia de una franca disminución de fósforo sérico (6% con topiramato, 2% con placebo), un incremento notable de la fosfatasa alcalina sérica (3% con topiramato, 1% con placebo) y la disminución de potasio sérico (0.4% con topiramato, 0.1% con placebo). La significancia clínica de estas alteraciones no se ha establecido claramente.

Los cambios en los resultados clínicos de laboratorio (incremento de creatinina, BUN, fosfatasa alcalina, proteínas totales, recuento total de eosinófilos y disminución de

potasio) se han observado en un programa investigacional clínico en pacientes pediátricos muy jóvenes (2 años y menores) que se han tratado con topiramato adyuvante para crisis epilépticas de inicio parcial.

El tratamiento con topiramato produjo un cambio incrementado relacionado con la dosis de creatinina sérica de concentraciones normales en las determinaciones iniciales a concentraciones mayores al final de los 4 meses de tratamiento en pacientes adolescentes (de 12 años a 16 años) en un estudio doble ciego, controlado con placebo. La incidencia de estos cambios anormales fue del 4% para placebo, el 4% para 50 mg, y 18% para 100 mg.

El tratamiento con topiramato con o sin ácido valproico concomitante (VPA) puede causar hiperamonemia con o sin encefalopatía.

Migraña:

Adultos:

En cuatro estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos de profilaxis de la migraña, las reacciones adversas con topiramato de liberación inmediata fueron de intensidad leve o moderada. La mayoría de las reacciones adversas ocurrieron más frecuentemente durante el periodo de titulación que durante el periodo de mantenimiento.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas con el uso de 100 mg de topiramato en los estudios controlados de profilaxis de migraña predominantemente en adultos que se observaron con una incidencia mayor ($\geq 5\%$) que en el grupo placebo fueron: parestesia, anorexia, disminución de peso, alteración del gusto, diarrea, dificultad con la memoria, hipoestesia y náusea. La tabla 8 incluye las reacciones adversas reportadas en los pacientes en estudios clínicos controlados con placebo en los que la incidencia en cualquier grupo de tratamiento con topiramato fue al menos del 2% y mayor que en los pacientes con placebo.

Tabla 8 Incidencia de las reacciones adversas que surgieron con el tratamiento en los estudios clínicos de migraña controlados con placebo en los que la incidencia fue $\geq 2\%$ en cualquier grupo de topiramato y mayor que la frecuencia en los pacientes tratados con placebo*^S

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Trastornos generales sistémicos				
Fatiga	11	14	15	19
Lesión	7	9	6	6

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Astenia	1	<1	2	2
Fiebre	1	1	1	2
Síntomas semejantes a la influenza	<1	<1	<1	2
Alergia	<1	2	<1	<1
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	6	35	51	49
Parestesias	10	8	9	12
Mareo	2	6	7	8
Hipoestesia	2	7	6	7
Problemas del lenguaje	1	2	2	4
Contracciones musculares	<1	1	2	1
involuntarias	<1	1	<1	2
Ataxia				
Trastornos del habla/problemas relacionados al habla				
Trastornos del aparato digestivo	8	9	13	14
Náusea	4	9	11	11
Diarrea	5	6	6	7
Dolor abdominal	3	4	5	3
Dispepsia	2	2	3	5
Boca seca	2	1	2	3
Vómito	1	3	3	2
Gastroenteritis				
Trastornos de la audición y vestibulares				
Tinnitus	1	<1	1	2
Trastornos metabólicos y de la nutrición	1	6	9	11
Disminución de peso	<1	2	2	1
Sed				
Trastornos del sistema músculo esquelético				
Artralgia	2	7	3	1
Neoplasias				
Neoplasias	<1	2	<1	<1
Trastornos psiquiátricos	6	9	15	14
Anorexia	5	8	7	10
Somnolencia	2	7	7	11
Dificultad con la memoria	2	3	6	10
Dificultad para concentrarse/poner	5	6	7	6
atención	3	4	5	6
Insomnio	2	3	6	5
Ansiedad	4	3	4	6
Problemas del ánimo	2	4	4	4
Depresión	2	2	3	4
	1	3	2	4

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Nerviosismo	1	1	1	2
Confusión	1	1	2	2
Lentitud psicomotora	1	2	2	1
Libido disminuido	1	<1	2	2
Depresión agravada				
Agitación				
Problemas cognitivos				
Trastornos reproductivos (femeninos) Trastornos menstruales	2	3	2	2
Trastornos reproductivos (masculinos) Eyaculación precoz	0	3	0	0
Trastornos de los mecanismos de resistencia Infección viral Otitis media	3 <1	4 2	4 1	3 1
Trastornos del aparato respiratorio Infección de vías respiratorias superiores Sinusitis Faringitis Tos Bronquitis Disnea Rinitis	12 6 4 2 2 2 1	13 10 5 2 3 1 1	14 6 6 4 3 3 2	12 8 2 3 2 2 2
Trastornos de la piel y anexos Prurito	2	4	2	2
Trastornos de los sentidos especiales (otros) Alteración del gusto Pérdida del gusto	1 <1	15 1	8 1	12 2
Trastornos del sistema urinario Infección de vías urinarias Cálculo renal	2 0	4 0	2 1	4 2
Trastornos de la visión Visión anormal Visión borrosa [†] Conjuntivitis	<1 2 1	1 4 1	2 2 2	3 4 1

* Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron alguna reacción adversa dada. Los pacientes pudieron haber reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pudieron haberse incluido en más de una categoría de reacción adversa.

§ Incluye 35 adolescentes de 12 a menos de 16 años de edad.

† La visión borrosa fue el término más común considerado como visión anormal. Se incluyó visión borrosa que fue responsable de >50% de las reacciones codificadas como visión anormal, un término preferido.

De los 1135 pacientes expuestos al topiramato en los estudios controlados con placebo, el 25% discontinuaron debido a reacciones adversas en comparación con el 10% de los 445 pacientes con placebo. Las reacciones adversas asociadas a la discontinuación del tratamiento en los pacientes tratados con topiramato incluyeron parestesias (7%), fatiga (4%), náusea (4%), dificultad para concentrarse/poner atención (3%), insomnio (3%), anorexia (2%) y mareo (2%).

Los pacientes tratados con topiramato presentaron reducciones medias porcentuales del peso corporal dependientes de la dosis. Este cambio no se observó en el grupo con placebo. Los cambios medios de 0%, -2%, -3% y -4% se observaron en el grupo placebo y en los grupos de 50, 100 y 200 mg de topiramato, respectivamente.

La tabla 9 muestra las reacciones adversas dependientes de la dosis. Varias reacciones adversas del sistema nervioso central, incluyendo algunas que representaron disfunción cognitiva, estuvieron relacionadas a la dosis. Las reacciones adversas relacionadas a las dosis más comunes fueron parestesias, fatiga, náusea, anorexia, mareo, dificultad con la memoria, diarrea, disminución de peso e hipoestesia.

Tabla 9. Incidencia (%) de las reacciones adversas relacionadas a la dosis de los estudios de migraña controlados con placebo*[§]

Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Parestesias	6	35	51	49
Fatiga	11	14	15	19
Náusea	8	9	13	14
Anorexia	6	9	15	14
Mareo	10	8	9	12
Disminución de peso	1	6	9	11
Problemas con la memoria	2	7	7	11
Diarrea	4	9	11	11
Dificultad para concentrarse/poner atención	2	3	6	10
Somnolencia	5	8	7	10
Hipoestesia	2	6	7	8
Ansiedad	3	4	5	6
Depresión	4	3	4	6
Problemas del ánimo	2	3	6	5
Boca seca	2	2	3	5
Confusión	2	2	3	4
Contracciones musculares	1	2	2	4

Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
involuntarias				
Visión anormal	<1	1	2	3
Cálculo renal	0	0	1	2

* La incidencia de reacciones adversas en el grupo de 200 mg/día fue $\geq 2\%$ que la incidencia en el grupo de placebo y de 50 mg/día.

§ Incluye 35 adolescentes de 12 a menos de 16 años de edad.

Adolescentes de 12 a 17 años de edad:

En 5 estudios aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo de grupo paralelos, de profilaxis de migraña, la mayoría de las reacciones adversas con topiramato fueron leves o moderadas. La mayoría de las reacciones adversas ocurrieron con más frecuencia durante el periodo de titulación que durante el periodo de mantenimiento. Entre las reacciones adversas de inicio durante la titulación, aproximadamente la mitad persistieron en el periodo de mantenimiento.

En 4 estudios de dosis fija, doble ciego de profilaxis de migraña en adolescentes tratados con topiramato, las reacciones adversas más comúnmente asociadas con el uso de 100 mg de topiramato que se observaron con una incidencia mayor ($\geq 5\%$) que en el grupo placebo fueron: parestesias, infección de vías respiratorias superiores, anorexia y dolor abdominal. La tabla 10 muestra las reacciones adversas de los estudios fundamentales en adolescentes (estudio 3 que demuestra la eficacia de topiramato, ver Estudios clínicos en la sección de Farmacocinética y farmacodinamia) en los que 103 pacientes adolescentes tratados con placebo, 50 mg ó 100 mg de topiramato y tres estudios realizados predominantemente en adultos en los que había 49 pacientes adolescentes (12 a 17 años) tratados con placebo, 50 mg, 100 mg ó 200 mg de topiramato. La tabla 9 también muestra las reacciones adversas en adolescentes en los estudios controlados de migraña cuando la incidencia en un grupo de dosis de topiramato fue de al menos 5% o más que la incidencia con el placebo. Muchas de las reacciones adversas mostradas en la tabla 10 tienen una relación dependiente de la dosis.

Tabla 10. Incidencia (%) de las reacciones adversas de aparición durante el tratamiento en al menos el 5% o más que la incidencia de los adolescentes (12-17 años) con placebo en cualquiera de los grupos de topiramato de liberación inmediata en los estudios acumulados y doble ciegos de migraña*§†

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
Trastornos generales				
Alergia	0	0	4	8
Fatiga	7	7	8	15
Fiebre	2	4	6	0

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
Dolor de pierna	0	2	2	8
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	4	4	6	0
Mareo	2	2	4	8
Dolor de cabeza	2	0	0	15
Problema de lenguaje	0	0	0	8
Contracciones musculares involuntarias	7	20	19	38
Parestesia				
Trastornos endocrinos				
Hipertiroidismo	0	0	0	8
Trastornos del sistema gastrointestinal				
Dolor abdominal	9	7	15	15
Diarrea	0	2	2	8
Náusea	4	4	8	0
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Edema de faringe	0	0	0	8
Disminución de peso	2	7	4	31
Trastornos de las plaquetas, sangrado y de la coagulación				
Epistaxis	0	2	2	8
Trastornos psiquiátricos				
Anorexia	4	9	10	15
Ansiedad	0	0	0	8
Dificultad para la concentración/atención	0	0	2	15
Dificultad con la memoria	2	0	0	8
Insomnio	2	9	2	0
Problemas del ánimo	4	2	2	8
Enlentecimiento psicomotor	0	2	0	8
Somnolencia	2	2	6	15
Trastornos del mecanismo de resistencia				
Infección viral	4	4	8	15
Otitis media	0	0	0	8
Trastornos del sistema respiratorio				
Tos	0	7	2	0
Laringitis	0	0	0	8
Rinitis	2	7	6	8
Sinusitis	2	9	4	15
	11	26	23	23

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
Infección de vías respiratorias superiores				
Trastornos de la piel y anexos	0	0	0	8
Erupción cutánea eritematosa				
Trastornos de los sentidos y otros	2	2	6	8
Alteración del gusto				
Trastornos de la visión				
Conjuntivitis	4	7	4	0

* Se incluyeron también 35 pacientes adolescentes de 12 a menos de 16 años de edad en la evaluación de las reacciones adversas con los adultos (tablas 11 y 12).

§ La incidencia se basa en el número de sujetos que presentaron al menos 1 evento adverso, no en el número de eventos.

† Se incluyeron 3 estudios clínicos.

En los estudios clínicos doble ciego y controlados con placebo, las reacciones adversas causaron la discontinuación del tratamiento en 8% de los pacientes tratados con placebo en comparación con 6% de los pacientes tratados con topiramato de liberación inmediata. Las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento y que ocurrieron en más de uno de los pacientes tratados con topiramato fueron fatiga (1%), dolor de cabeza (1%) y somnolencia (1%).

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos de migraña con topiramato de liberación inmediata:

Adultos:

El topiramato se ha administrado a 1367 pacientes para la profilaxis de la migraña en todos los estudios clínicos (incluidos 33 pacientes adolescentes de 12 a <16 años de edad) en todos los estudios clínicos (incluyendo los doble ciego y de extensión abierta). Durante estos estudios, los investigadores clínicos registraron todas las reacciones adversas utilizando la terminología de su propia elección. Para proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que tuvieron reacciones adversas, los tipos similares de reacciones se agruparon en números pequeños de categorías estandarizadas utilizando el diccionario WHO-ART modificado.

Las siguientes reacciones adversas que no se describieron anteriormente se reportaron en más del 1% de los 1367 pacientes tratados con topiramato en los estudios clínicos controlados:

Sistémicas: dolor, dolor torácico, reacción alérgica.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: dolor de cabeza, vértigo, temblor, alteración sensorial, migraña agravada.

Trastornos del aparato digestivo: estreñimiento, reflujo gastroesofágico.

Trastornos del sistema músculo esquelético: mialgia.

Trastornos de las plaquetas, sangrado y coagulación: epistaxis.

Trastornos de la reproducción (femeninos): sangrado intermenstrual.

Trastornos de los mecanismos de resistencia: infección, moniliasis genital.

Trastornos del aparato respiratorio: neumonía, asma.

Trastornos de la piel y anexos: erupción cutánea, alopecia.

Trastornos de la visión: acomodación anormal, dolor de ojo.

Adolescentes de 12 a 17 años de edad:

En dos estudios clínicos para la profilaxis de la migraña en pacientes pediátricos solamente, el topiramato se administró a 134 pacientes adolescentes (incluyendo estudios doble ciego y de extensión abierta). Durante estos estudios, los investigadores clínicos registraron todas las reacciones adversas utilizando la terminología de su propia elección. Para proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que tuvieron reacciones adversas, los tipos similares de reacciones se agruparon en números pequeños de categorías estandarizadas utilizando el diccionario WHO-ART modificado.

Las siguientes reacciones adversas adicionales que no se describieron en la tabla 14 se reportaron en al menos el 2% de los 134 pacientes tratados con topiramato en los estudios clínicos controlados.

Sistémicos: lesión, síntomas semejantes a la influenza, dolor de espalda, dolor.

Trastornos del sistema gastrointestinal: gastroenteritis, vómito.

Trastornos del sistema musculoesquelético: mialgia.

Trastornos psiquiátricos: nerviosismo.

Trastornos del mecanismo de resistencia: infección.

Trastornos del aparato respiratorio: faringitis, asma, bronquitis.

Trastornos de la piel y anexos: prurito, erupción cutánea.

Trastornos del aparato urinario: incontinencia urinaria, infección de vías urinarias.

Trastornos de la visión: dolor de ojo, visión anormal.

Anomalías de laboratorio:

Migraña:

En los estudios doble ciego en los pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad), se observó un riesgo elevado de ciertas anomalías (valores fuera del intervalo normal de referencia) de ciertos análisis de laboratorio clínico medidos en sangre durante el tratamiento de pacientes pediátricos con topiramato de liberación inmediata en comparación con los pacientes tratados con placebo. En algunos casos, las anomalías también se observaron al final del estudio en la última visita y los cambios fueron considerablemente anormales.

En los pacientes de 12 a 17 años de edad, se observaron que los siguientes análisis estuvieron anormalmente elevados con mayor frecuencia con el topiramato de liberación inmediata que con el placebo: BUN, creatinina, ácido úrico, cloro, amonio, proteínas totales y plaquetas. Las siguientes anomalías estuvieron anormalmente disminuidas en algunos sujetos: fósforo, bicarbonato.

En los pacientes de 6 a 11 años de edad, las siguientes anomalías estuvieron anormalmente elevadas con mayor frecuencia con el topiramato de liberación inmediata que con el placebo: fosfatasa alcalina, creatinina y eosinófilos. Los análisis anormalmente disminuidos fueron leucocitos totales y neutrófilos. No se hicieron pruebas para la medición de bicarbonato, cloro, amonio y fósforo sérico en estos pacientes jóvenes.

Experiencia posterior a la comercialización:

Crisis epilépticas de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas y síndrome de Lennox-Gastaut:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de topiramato. Debido a que estas reacciones se reportaron 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 al

fármaco. La lista está ordenada así: reacciones cutáneas ampollosas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), falla hepático (incluyendo fallecimientos), hepatitis, maculopatía, pancreatitis y pénfigo.

Profilaxis de migraña en adultos:

Además de las experiencias adversas reportadas durante los estudios clínicos de topiramato, se han reportado las siguientes experiencias adversas en todo el mundo en pacientes que han recibido topiramato después de la aprobación.

Estas experiencias adversas no se enlistaron anteriormente y la información es insuficiente para realizar un cálculo de la incidencia o para establecer la causalidad. La lista está en orden alfabético: hepatitis, insuficiencia hepática (incluyendo muertes), maculopatía, pancreatitis, pénfigo y reacciones cutáneas bulosas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

Interacciones:

Alcohol:

El uso del alcohol está contraindicado 6 horas antes y 6 horas después de la administración de Relivian XR[®].

Anticonceptivos orales:

La exposición a etinilestradiol disminuyó significativamente cuando el topiramato (en dosis superiores a 200 mg) se administró como tratamiento adyuvante en pacientes que toman ácido valproico. Sin embargo, la exposición de noretindrona no se vio afectada significativamente.

En otro estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos en el que se administró topiramato de forma concomitante con un anticonceptivo oral que contenía 1 mg de noretindrona (NET) más 35 mcg de etinilestradiol (EE), topiramato, administrado en ausencia de otros medicamentos en dosis de 50 a 200 mg al día, el topiramato no se asoció con cambios estadísticamente significativos en la exposición media a cualquiera de los componentes del anticonceptivo oral.

La posibilidad de disminución de la eficacia anticonceptiva y el incremento de metrorragia intraterapéutica se debe considerar en las pacientes que tomen la combinación de productos anticonceptivos orales con Relivian XR[®]. Las pacientes que toman anticonceptivos que contienen estrógeno se les debe pedir que reporten

cualquier cambio en sus patrones de sangrado. La eficacia anticonceptiva puede disminuir incluso en ausencia de metrorragia intraterapéutica.

Fármacos antiepilépticos:

La administración concomitante de fenitoína o carbamazepina con topiramato disminuyó las concentraciones plasmáticas de topiramato.

La administración concomitante de ácido valproico y topiramato se ha asociado con hiperamonemia con y sin encefalopatía. La administración concomitante de topiramato con ácido valproico también se ha asociado con la hipotermia, con y sin hiperamonemia) en pacientes que han tolerado cualquiera de los fármacos solos. Puede ser prudente examinar las concentraciones de amoníaco en la sangre en pacientes en los que se ha informado de la aparición de hipotermia.

Numerosos fármacos antiepilépticos (FAE) son sustratos del sistema de la enzima CYP. Los estudios in vitro indican que topiramato no inhibe la actividad enzimática de las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5. Los estudios in vitro indican que topiramato de liberación inmediata es un inhibidor leve de CYP2C19 e inductor leve de CYP3A4. Las mismas interacciones farmacológicas se pueden esperar con el uso de Relivian XR[®].

Depresores del SNC:

El topiramato es un depresor del SNC. La administración concomitante de topiramato con otros fármacos depresores del SNC o alcohol puede resultar en una depresión significativa del SNC.

Otros inhibidores de anhidrasa carbónica:

El uso concomitante de topiramato, un inhibidor de anhidrasa carbónica, con cualquier otro inhibidor de anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida), puede aumentar la gravedad de la acidosis metabólica y también puede aumentar el riesgo de formación de cálculos renales. El paciente debe vigilarse para detectar la aparición o empeoramiento de la acidosis metabólica cuando Relivian XR[®] se administra de forma concomitante con otro inhibidor de anhidrasa carbónica.

Metformina:

El tratamiento con topiramato con frecuencia puede causar acidosis metabólica, una enfermedad para la que está contraindicado el uso de metformina. El uso concomitante de Relivian XR[®] y metformina está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica.

Litio:

En los pacientes, hubo un incremento observado en la exposición sistémica de litio después de dosis de topiramato de hasta 600 mg al día. Las concentraciones de litio deben monitorearse cuando se administra conjuntamente con una dosis alta Relivian XR®.

Dosificación y Grupo Etario:

Uso como monoterapia:

Pacientes adultos y pediátricos de 10 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas:

La dosis recomendada para la monoterapia con topiramato en pacientes adultos y pediátricos de 10 años de edad y mayores es de 400 mg por vía oral una vez al día. Titular Relivian XR® según el siguiente programa:

Semana 1	50 mg una vez al día.
Semana 2	100 mg una vez al día.
Semana 3	150 mg una vez al día.
Semana 4	200 mg una vez al día.
Semana 5	300 mg una vez al día.
Semana 6	400 mg una vez al día.

Uso como tratamiento adyuvante:

Adultos (de 17 años de edad y mayores) - Crisis epilépticas de inicio parcial, tónico-clónicas generalizadas o síndrome de Lennox-Gastaut:

La dosis total diaria recomendada de Relivian XR® como terapia adyuvante en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial o síndrome de Lennox-Gastaut es de 200 a 400 mg por vía oral una vez al día; con crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas es 400 mg por vía oral una vez al día.

Iniciar terapia con 25 mg a 50 mg una vez al día y ajustar hasta llegar a la dosis efectiva en incrementos de 25 mg a 50 mg cada semana. No se han estudiado las dosis diarias de topiramato mayores de 1600 mg.

En el estudio de crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias con el uso de topiramato, la dosis asignada se alcanzó al finalizar 8 semanas.

Pacientes pediátricos de 6 a 16 años de edad- crisis epilépticas de inicio parcial, tónico-clónicas generalizadas o síndrome de Lennox- Gastaut:

La dosis total diaria recomendada de Relivian XR[®] como tratamiento adyuvante para pacientes pediátricos con crisis epilépticas de inicio parcial, tónico-clónicas generalizadas primarias y con crisis epilépticas asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut es de aproximadamente 5 mg/kg a 9 mg/kg por vía oral una vez al día. Comenzar la titulación con 25 mg una vez al día (sobre la base del intervalo de 1 mg/kg/día a 3 mg/kg/día) administrado por la noche durante la primera semana. Posteriormente, aumentar la dosis con intervalos de 1 ó 2 semanas con incrementos de 1 mg/kg a 3 mg/kg para lograr una respuesta clínica óptima. La titulación de la dosis debe guiarse por el resultado clínico. En caso de ser necesario, se pueden utilizar intervalos más largos entre ajustes de dosis.

En el estudio de crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias, la dosis asignada de 6 mg/kg una vez al día se alcanzó al finalizar 8 semanas.

Migraña:

La dosis recomendada de Relivian XR[®] como tratamiento profiláctico de la migraña en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores es de 100 mg/día, administrada una vez al día.

La dosis debe incrementarse a intervalos semanales de 25 mg al día hasta alcanzar la dosis máxima recomendada. Si la respuesta clínica lo amerita, los intervalos entre aumento de dosis pueden ser mayores.

Titulación recomendada de dosis de topiramato

Semana	Dosis
1	25 mg
2	50 mg
3	75 mg
4	100 mg

La dosis y la velocidad de titulación deben guiarse por la respuesta clínica. Si se requiere, los intervalos entre los aumentos de dosis pueden ser mayores.

Administración con alcohol:

Se debe evitar completamente el consumo de alcohol 6 horas antes y 6 horas después de la administración de Relivian XR[®].

Modificaciones a la dosis en pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor de 70 mL/min/1.73 m²), se recomienda la mitad de la dosis usual para adultos. Estos pacientes requerirán mayor tiempo para alcanzar el estado de equilibrio en cada dosis.

Antes de la administración, se debe obtener un cálculo de la medida de la velocidad de filtración glomerular (VFG) en pacientes con riesgo alto de insuficiencia renal (por ejemplo, pacientes mayores o con diabetes mellitus, hipertensión o enfermedades autoinmunes).

Modificaciones a la dosificación en pacientes sometidos a hemodiálisis:

El topiramato se elimina mediante hemodiálisis a una velocidad 4 ó 6 veces más rápida que en pacientes con función renal normal. En consecuencia, un período prolongado de diálisis puede causar que la concentración de topiramato caiga por debajo de lo requerido para mantener un efecto anticonvulsivo. Para evitar caídas rápidas en la concentración plasmática de topiramato durante la hemodiálisis, es posible que se requiera una dosis suplementaria de topiramato. El ajuste real debe tomar en cuenta lo siguiente:

- La duración del período de diálisis.
- La velocidad de depuración del sistema de diálisis que se está utilizando.
- Depuración renal efectiva de topiramato en el paciente dializado.

Estudios de laboratorio previos al inicio del tratamiento:

Se recomienda medir bicarbonato sérico basal y periódico durante el tratamiento con Relivian XR[®].

Modificación a la administración en pacientes que toman fenitoína y/o carbamazepina:

Es posible que la coadministración de Relivian XR[®] con fenitoína requiera un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar un resultado clínico óptimo. Probablemente la adición o suspensión de fenitoína y/o carbamazepina durante una terapia adyuvante con Relivian XR[®] requiera un ajuste en la dosis.

Monitoreo de concentraciones terapéuticas en sangre:

No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de topiramato para optimizar la terapia con Relivian XR[®].

Uso pediátrico:

Crisis epilépticas en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores:

Debido a que la cápsula debe tragarse entera y no puede esparcirse sobre los alimentos, aplastarse o masticarse, Relivian XR[®] sólo se recomienda para niños de 6 años de edad y mayores.

La seguridad y efectividad de Relivian XR[®] en pacientes pediátricos se basa en estudios controlados con topiramato de liberación inmediata

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Estudios Estudios Farmacocinéticos
- Inserto versión: 1, Fecha de la versión: 11 Nov 2014, Revisión: 4, Fecha de la revisión: 29 Jun 2016.
- Información para prescribir versión: 2, Fecha de la versión: 26 Abr-2016, Núm. de revisión: 4, Fecha de la revisión: 29 Jun 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dada la forma farmacéutica propuesta para el producto de la referencia, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios in vivo farmacocinéticos de su propia formulación comparada con el innovador de acuerdo con los lineamientos técnicos establecidos en la Resolución 1124 de 2016, teniendo en cuenta que la voluminosa información presentada corresponde al producto innovador.

3.1.5.2. NUCTIS D 50.000 UI CAPSULAS BLANDAS

Expediente : 20102958
 Radicado : 2015162764
 Fecha : 06/07/2016
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
 Fabricante : Procaps S.A

Composición: Cada capsula blanda contiene 50.000 UI de Vitamina D3 (Colecalciferol)

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento de las deficiencias orgánicas de vitamina D.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia e hipercalciuria.

Precauciones y Advertencias:

Informar al médico si hay uso concomitante de otros compuestos de vitamina D3 y sus derivados, incluyendo los alimentos que puedan estar reforzados con vitamina D3 para que el médico pueda ajustar la dosis que le traerá más beneficio.

La vitamina D3 puede incrementar el grado de hipercalcemia y/o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades relacionadas con la sobreproducción descontrolada de calcitriol (p. ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis).

En éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con malabsorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

Reacciones adversas:

Son ocasionales y generalmente leves y transitorios: debilidad, cefalea, náuseas y vómito; resequedad en la boca; constipación; sabor metálico en su boca; dolores musculares o en los huesos; aumento de la sed y/o la micción, nicturia, o pérdida del apetito. Raramente reacción alérgica severa (disnea, disfagia, edema de los labios, la lengua o la cara y/o urticaria); arritmias o dolor abdominal.

Interacciones:

La colestiramina, los corticosteroides y los aceites minerales interfieren reduciendo la absorción de vitamina D, mientras que la fenitoína y los barbitúricos favorecen su inactivación.

Dosificación y Grupo Etario:

Una cápsula blanda una vez por semana durante 6 a 8 semanas o de acuerdo a criterio médico. Después de las 6 a 8 semanas, consulte a su médico para evaluar la dosis necesaria para continuar el mantenimiento de niveles adecuados de vitamina D.

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. 2016005428 generado por concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.5.10., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y la nueva concentración
- Inclusión en normas farmacológicas
- Inserto versión 1 de Octubre 2015
- Información para prescribir NUCTIS D 7000UI Capsulas Blandas GLU V1-LRC- 2 de Oct.- 2015. Revisión de Agosto de 2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.5.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente así:

Composición: Cada cápsula blanda contiene 50.000 UI de Vitamina D3 (Colecalciferol)

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento de las deficiencias orgánicas de vitamina D.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia e hipercalciuria.

Precauciones y Advertencias:

Informar al médico si hay uso concomitante de otros compuestos de vitamina D3 y sus derivados, incluyendo los alimentos que puedan estar reforzados con vitamina D3 para que el médico pueda ajustar la dosis que le traerá más beneficio.

La vitamina D3 puede incrementar el grado de hipercalcemia y/o hipercalcemia cuando se administra a pacientes con enfermedades relacionadas con la sobreproducción descontrolada de calcitriol (p. ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis).

En éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con malabsorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

Reacciones adversas:

Son ocasionales y generalmente leves y transitorios: debilidad, cefalea, náuseas y vómito; resequedad en la boca; constipación; sabor metálico en su boca; dolores musculares o en los huesos; aumento de la sed y/o la micción, nicturia, o pérdida del apetito. Raramente reacción alérgica severa (disnea, disfagia, edema de los labios, la lengua o la cara y/o urticaria); arritmias o dolor abdominal.

Interacciones:

La colestiramina, los corticosteroides y los aceites minerales interfieren reduciendo la absorción de vitamina D, mientras que la fenitoína y los barbitúricos favorecen su inactivación.

Dosificación y Grupo Etario:

Una cápsula blanda una vez por semana durante 6 a 8 semanas o de acuerdo a criterio médico. Después de las 6 a 8 semanas, consulte a su médico para evaluar la dosis necesaria para continuar el mantenimiento de niveles adecuados de vitamina D.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N10

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1 de Octubre 2015 y la información para prescribir NUCTIS D 7000UI Capsulas Blandas GLU V1-LRC- 2 de Oct.- 2015. Revisión de Agosto de 2015.

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

**3.1.5.3. LEVETIRACETAM JUSTE 250 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 500 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 750 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 1000 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE**

Expediente : 20108651
Radicado : 2016055355
Fecha : 27/04/2016
Interesado : Juste S.A.Q.F
Fabricante : Desitin arzneimittel GMBH

Composición: Cada sobre contiene 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg de levetiracetam

Forma farmacéutica: Granulado recubierto en sobre

Indicaciones: Levetiracetam Juste está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam Juste está indicado como terapia concomitante:

- en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6 de la ficha técnica.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia renal:

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

Suicidio:

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y en niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia post-comercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes > 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: 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 ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<u>Infecciones e infestaciones</u>	Nasofaringitis	---	---	Infección
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	---	---	Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	---	---	---	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	---	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	---	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad ¹ , insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio ¹ , ideación suicida, alteraciones psicóticas ¹ , comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación.	Suicidio completado, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal.
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia,	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia

			parestesia ¹ , alteración de la atención	
<u>Trastornos oculares</u>	---	---	Diplopía, visión borrosa	---
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	---	Vértigo	---	---
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	---	Tos	---	---
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	---	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas	---	Pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	---	---	Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	---	Rash	Alopecia ¹ , eczema, prurito	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	---	---	Debilidad muscular, mialgia	---
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	---	Astenia/fatiga	---	---
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	---	---	Lesión	---

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.

En algunos de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica:

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los

ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 años han sido expuestos en un estudio de seguridad post-autorización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4 %), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación de base en la escala “Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam.

Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su comportamiento y función emocional; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo los datos sugieren un 20% de incremento del aclaramiento de levetiracetam en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. De cualquier modo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:

Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de digoxina y de warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes:

Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de

levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol:

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

Terapia concomitante en adultos (≥ 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

Supresión del tratamiento:

Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de

6 meses: las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal:

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad(años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \times 0,85 \text{ para mujeres}$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Tabla 1: Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis ⁽¹⁾	---	500 a 1.000 mg una vez al día ⁽²⁾

⁽¹⁾ Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El CLcr en ml/min/1,73 m² se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes, niños y lactantes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times \text{ks}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 en recién nacidos a término hasta 1 año de edad; ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones

Tabla 2: Ajuste de la dosificación en lactantes, niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia ⁽¹⁾	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses de edad	Lactantes de 6 a 23 meses de edad, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	> 80	7 a 21 mg/Kg (0,07 a 0,21 ml/kg) dos veces al día	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) dos	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces

		veces al día	al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	---	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día ^{(2) (4)}	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres

⁽²⁾ Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽³⁾ Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam

⁽⁴⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Población pediátrica:

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en esta población. Además, las concentraciones de granulados recubiertos en sobres no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg o para la administración de dosis por debajo de 250 mg. En estos casos se debe utilizar Levetiracetam solución oral.

Monoterapia:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.

No hay datos disponibles.

Terapia concomitante en lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar levetiracetam en solución oral para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz.

La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Terapia concomitante en lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad:

La solución oral es la formulación que debe usarse en lactantes.

Forma de administración:

Los gránulos recubiertos se administran por vía oral, tragados con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La dosis diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

Los gránulos recubiertos pueden también suspenderse en al menos 10 ml de agua, agitando un mínimo de 2 minutos y ser administrados por alimentación a través de sonda, que debe aclararse dos veces con 10 ml de agua inmediatamente después de la administración. Si se utiliza este método de administración, la suspensión debe prepararse justo antes de su administración.

Cada sobre es para una sola dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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 dificulto el estudio para ésta sesión.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. BILIPID®

Expediente : 20111176
 Radicado : 2016083457
 Fecha : 22/06/2016
 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 rabdomiólisis 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 creatinfosfokinasa (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 rabdomiólisis 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 coleditiasis, 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 ritromicina. 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-fosfoquinasa (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.

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.

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.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión 1 de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con estudios clínicos la utilidad de la asociación a las dosis mas altas de ácido fenofíbrico (200 mg) teniendo en cuenta que no allegó estudios con esta concentración y que la información presentada no muestra beneficios mas allá de las concentraciones de 135 mg del principio activo de ácido fenofíbrico.

3.1.6.2. FERROPROTINA 80 mg GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20111694
 Radicado : 2016089856
 Fecha : 05/07/2016
 Interesado : Faes Farma S.A.S
 Fabricante : Tedec-Meiji Farma S.A.

Composición:

Cada sobre contiene ferrimanitol ovoalbúmina 600 mg equivalentes a 80 mg de hierro férrico.

Forma farmacéutica: Granulado para solución oral

Indicaciones: Tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro.

Contraindicaciones:

No debe administrarse en casos de:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del medicamento. Este medicamento contiene ovoalbúmina y, por tanto, no debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad a proteínas del huevo.
 Hemosiderosis y hemocromatosis.

Anemias no relacionadas con déficit de hierro, tales como anemia aplásica, hemolítica y sideroblástica.

Pancreatitis crónica y cirrosis hepática.

Precauciones y Advertencias:

Se administrará con precaución a pacientes con úlcera gastro-duodenal, inflamaciones intestinales o insuficiencia hepática.

Reacciones adversas:

Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000) y muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas.

Ocasionalmente, han sido descritas molestias gastrointestinales (dolor epigástrico, náuseas, estreñimiento o diarrea), que suelen remitir al disminuir la dosis administrada o, en su caso, tras la suspensión del tratamiento.

Deposiciones con pigmentación negra.

Se ha descrito un único caso de elevación de enzimas hepáticos.

Interacciones:

Puede observarse una disminución mutua de la absorción oral, tras la administración conjunta de tetraciclinas o penicilamina con preparados de hierro.

Los preparados de hierro pueden disminuir la absorción de las sales de calcio, quinolonas (ciprofloxacina, etc) y levodopa.

Los antiácidos pueden disminuir la absorción oral de los preparados de hierro.

La toma de cualquiera de estos medicamentos se distanciará como mínimo 2 horas de la administración de Ferroprotina.

Ferroprotina no debe ser administrado conjuntamente con leche ni derivados lácteos.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: 1 sobre diario de Ferroprotina 80 mg después de la comida principal.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica de la nueva concentración
-Inserto radicado bajo número 2016089856

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

Composición:

Cada sobre contiene ferrimanitol ovoalbúmina 600 mg equivalentes a 80 mg de hierro férrico.

Forma farmacéutica: Granulado para solución oral

Indicaciones: Tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro.

Contraindicaciones:

No debe administrarse en casos de:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del medicamento. Este medicamento contiene ovoalbúmina y, por tanto, no debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad a proteínas del huevo.

Hemosiderosis y hemocromatosis.

Anemias no relacionadas con déficit de hierro, tales como anemia aplásica, hemolítica y sideroblástica.

Pancreatitis crónica y cirrosis hepática.

Precauciones y Advertencias:

Se administrará con precaución a pacientes con úlcera gastro-duodenal, inflamaciones intestinales o insuficiencia hepática.

Reacciones adversas:

Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000) y muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas.

Ocasionalmente, han sido descritas molestias gastrointestinales (dolor epigástrico, náuseas, estreñimiento o diarrea), que suelen remitir al disminuir la dosis administrada o, en su caso, tras la suspensión del tratamiento.

Deposiciones con pigmentación negra.

Se ha descrito un único caso de elevación de enzimas hepáticos.

Interacciones:

Puede observarse una disminución mutua de la absorción oral, tras la administración conjunta de tetraciclinas o penicilamina con preparados de hierro. Los preparados de hierro pueden disminuir la absorción de las sales de calcio, quinolonas (ciprofloxacina, etc) y levodopa.

Los antiácidos pueden disminuir la absorción oral de los preparados de hierro.

La toma de cualquiera de estos medicamentos se distanciará como mínimo 2 horas de la administración de Ferroprotina.

Ferroprotina no debe ser administrado conjuntamente con leche ni derivados lácteos.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: 1 sobre diario de Ferroprotina 80 mg después de la comida principal.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica 17.2.0.0.N10.

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2016089856.

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. ITRAISDIN 50 mg CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20111919

Radicado : 2016093190

Fecha : 12/07/2016

Interesado : Isdin Colombia S.A.S._

Fabricante : Mayne Pharma International Pty LTD

Composición: Cada cápsula contiene 50 mg de itraconazol

Forma farmacéutica: Cápsula dura (dispersión sólida en un polímero)

Indicaciones:

Micosis superficiales:

Itraisdin 50 mg Cápsulas duras está indicado (en los casos en los que el tratamiento externo no es efectivo o no es adecuado) para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas: dermatomicosis (p. ej., tiña corporal, tiña inguinal, tiña del pie, tiña de la mano) y pitiriasis versicolor.

Micosis sistémicas:

Itraisdin 50 mg Cápsulas duras está indicado para el tratamiento de micosis sistémicas, como candidiasis, aspergilosis e histoplasmosis.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Administración concomitante con:
 - o Sustratos metabolizados por CYP3A4 que pueden prolongar el intervalo QT, p. ej., Astemizol, Bepridil, Cisaprida, Dofetilida, Levacetilmetadol (Levometadil), Mizolastina, Pimozida, Quinidina, Sertindol y Terfenadina. La coadministración puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir a prolongación de QTc y casos raros de torsades de pointes.
 - o Inhibidores de HMG-CoA-reductasa metabolizados por CYP3A4, como Lovastatina y Simvastatina.
 - o Inhibidores potentes de CYP3A4, como Dronedarona.
 - o Fármacos que son sustratos del transportador de eflujo glicoproteína-P, como Dabigatrán.
 - o Triazolam y Midazolam oral.
 - o Alcaloides del cornezuelo del centeno, como la Dihidroergotamina, la Ergometrina (Ergonovina), la Ergotamina y la Metilergometrina (Metilergonovina).
 - o Eletriptán.
 - o Nisoldipino.
 - o Itraconazol no deberá administrarse para indicaciones que no sean potencialmente mortales a pacientes que reciban Disopiramida o Halofantrina.

- Itraconazol no debe administrarse a pacientes con signos de disfunción ventricular como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o antecedentes de ICC excepto para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales u otras infecciones graves.
- Itraconazol no debe usarse durante el embarazo para indicaciones que no sean potencialmente mortales.

Precauciones y Advertencias:

Una cápsula dura de Itraisdin 50 mg corresponde a una cápsula dura de 100 mg de Itraconazol convencional. Por tanto, la dosis recomendada de Itragerm es la mitad de la dosis recomendada de las cápsulas duras de Itraconazol convencional.

Hipersensibilidad cruzada:

No hay información con respecto a la hipersensibilidad cruzada entre Itraconazol y otros agentes antifúngicos azólicos. Se debe prescribir con precaución Itraconazol cápsulas duras a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Efectos cardíacos:

En un estudio con Itraconazol i.v. en voluntarios sanos, se observó un descenso transitorio asintomático de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Se ha demostrado que Itraconazol tiene un efecto inotrópico negativo y se ha asociado con informes de insuficiencia cardíaca congestiva. Las notificaciones espontáneas de insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes con la dosis diaria total de 400 mg que con dosis diarias inferiores; sugiriendo que el riesgo de insuficiencia cardíaca podría aumentar con la dosis diaria total de Itraconazol.

Itraconazol no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con historia de la misma a menos que el beneficio supere al riesgo claramente. En esta valoración individual del beneficio/riesgo deben tenerse en cuenta factores tales como la gravedad de la indicación, la dosis y la duración del tratamiento (p. ej. dosis diaria total) y los factores de riesgo individuales para la insuficiencia cardíaca congestiva. Se debería informar a estos pacientes acerca de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva, deberían ser tratados con precaución y monitorizados durante el tratamiento para detectar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva; debe interrumpirse la administración de Itraconazol si aparecen estos signos o síntomas durante el tratamiento.

Los bloqueantes de los canales del calcio pueden tener un efecto inotrópico negativo que puede sumarse al del Itraconazol. Además, el Itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales del calcio. Por tanto, se debe tener cuidado cuando se administren conjuntamente Itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio debido a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos hepáticos:

Se han producido casos muy aislados de hepatotoxicidad grave, incluidos algunos casos de insuficiencia hepática aguda mortal con el uso de Itraconazol. Algunos de estos casos han afectado a pacientes sin enfermedad hepática previa, que recibieron tratamiento por indicaciones sistémicas, que presentaban otras enfermedades importantes y/o que estaban tomando fármacos hepatotóxicos. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. Algunos de estos casos se observaron en el primer mes de tratamiento, incluso algunos en la primera semana. En pacientes que reciben tratamiento con Itraconazol hay que considerar la monitorización de la función hepática. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen inmediatamente a su médico la aparición de signos y síntomas indicativos de hepatitis tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal y coloración oscura de la orina. En estos pacientes, hay que interrumpir el tratamiento inmediatamente y realizar pruebas de la función hepática. En pacientes con aumento de las enzimas hepáticas o enfermedad hepática activa, o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, no se debe iniciar el tratamiento a menos que los beneficios esperados sean superiores al riesgo de lesión hepática. En estos casos es necesario monitorizar las enzimas hepáticas.

Efecto de la acidez gástrica disminuida:

En los estudios de disoluciones in vitro se ha demostrado que la disolución del Itraconazol de ITRASDIN no se ve afectada por el aumento del pH. Por tanto, es improbable que los pacientes con aclorhidria o que toman fármacos reductores del ácido gástrico experimenten una reducción de la biodisponibilidad del Itraconazol de Itraisdin a diferencia del Itraconazol convencional.

Población pediátrica:

Los datos clínicos sobre el uso de Itraconazol en pacientes pediátricos son limitados. Itraconazol no debería utilizarse en pacientes pediátricos a menos que el beneficio potencial justifique los posibles riesgos.

Pacientes de edad avanzada:

Los datos clínicos sobre el uso de Itraconazol en pacientes ancianos son limitados. Itraconazol no debería utilizarse en estos pacientes a menos que el beneficio potencial justifique los posibles riesgos.

Insuficiencia hepática:

Se dispone de datos limitados sobre el uso de Itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe extremar la precaución cuando se administre este fármaco a esta población de pacientes.

Insuficiencia renal:

La biodisponibilidad por vía oral de Itraconazol en pacientes con insuficiencia renal puede ser menor. Se podrá considerar un ajuste de la dosis.

Pérdida auditiva:

Se han descrito casos de pérdida auditiva transitoria o permanente en pacientes tratados con Itraconazol. Algunos de estos casos incluyeron la administración concomitante de Quinidina, que está contraindicada. Generalmente, la pérdida auditiva se resuelve con la suspensión del tratamiento, si bien puede mantenerse en algunos pacientes.

Pacientes inmunodeprimidos:

En algunos pacientes inmunodeprimidos (p. ej., con neutropenia, SIDA o pacientes trasplantados), la biodisponibilidad oral de Itraconazol puede estar disminuida.

Pacientes con infecciones fúngicas sistémicas potencialmente mortales:

Debido a las propiedades farmacocinéticas, no se recomienda Itraconazol para iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas potencialmente mortales de forma inmediata.

Pacientes con SIDA:

En pacientes con SIDA que han recibido tratamiento para una infección fúngica sistémica como la esporotricosis, la blastomycosis, la histoplasmosis o la criptococosis (meníngea o no meníngea) y considerados con riesgo de recidiva, el médico responsable debe evaluar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Potencial de interacción:

Itraconazol puede causar interacciones farmacológicas clínicamente importantes.

Itraconazol no debe utilizarse en las 2 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con inductores de CYP 3A4 (Rifampicina, Rifabutina, Fenobarbital,

Fenitoína, Carbamazepina, Hierba de San Juan). El uso de Itraconazol con estos fármacos puede dar lugar a la aparición de concentraciones plasmáticas subterapéuticas de Itraconazol y, por tanto, al fracaso del tratamiento.

Cepas con resistencia cruzada:

En la candidiasis sistémica, si se sospecha de cepas de *Candida* resistentes a Fluconazol, no puede deducirse que sean sensibles a Itraconazol, por lo que deberá analizarse su sensibilidad antes del inicio del tratamiento con Itraconazol.

Reacciones adversas:

Se han descrito las reacciones adversas siguientes en ensayos clínicos con cápsulas de Itraconazol o a partir de notificaciones espontáneas de la experiencia post-comercialización para todas las formulaciones de Itraconazol.

En ensayos clínicos en los que participaron 2.104 pacientes tratados con Itraconazol por dermatomycosis y onicomycosis, los acontecimientos adversos descritos con mayor frecuencia fueron de origen digestivo, dermatológico y hepático.

En la tabla siguiente se presentan reacciones farmacológicas adversas clasificadas por sistema orgánico. En cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se presentan por frecuencia, utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes (>1/10)

Frecuentes (de >1/100 a <1/10)

Poco frecuentes (de >1/1.000 a <1/100)

Raras (de >1/10.000 a <1/1.000)

Muy raras (<1/10.000)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por sistema orgánico	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia	Neutropenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad*		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, edema angioneurótico, enfermedad sérica ad sérica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipopotase-mia, hipertriglicéridemia
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos, parestesia	Hipoestesia	Neuropatía periférica*
Trastornos oculares			Trastornovisual	Visión borrosa y diplopia
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos	Pérdida auditiva transitoria o permanente*
Trastornos cardíacos				Insuficiencia cardíaca
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, disgeusia, flatulencia	Pancreatitis	

Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia, aumento de alanina amino-transferasa, aumento de aspartato amino-transferasa	Aumento de las enzimas hepáticas	Insuficiencia hepática aguda*, hepatitis, hepatotoxicidad*
Trastornos de los tejidos epidérmicos y subcutáneos	Exantema	Urticaria, alopecia, prurito		Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliante, vasculitis leucocitoclástica, fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria	Incontinencia urinaria
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas		Trastornos de la menstruación		Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		Edema	Pirexia	

Interacciones:

1. Fármacos que afectan al metabolismo de Itraconazol:

Itraconazol se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4. Se han llevado a cabo estudios de interacción con Rifampicina, Rifabutina y Fenitoína, que son inductores potentes de CYP3A4. No se recomienda la combinación de Itraconazol con estos inductores enzimáticos potentes, ya que en estos estudios la biodisponibilidad del Itraconazol e hidroxitraconazol disminuyó de una manera tan amplia que la eficacia podría reducirse considerablemente. No se dispone de datos en firme de estudios realizados con otros inductores enzimáticos tales como Carbamazepina, Fenobarbital e Isoniazida, pero cabe esperar efectos similares.

Los inhibidores potentes de esta enzima, como Ritonavir, Indinavir, Claritromicina y Eritromicina pueden aumentar la biodisponibilidad de Itraconazol.

2. Efectos de Itraconazol en el metabolismo de otros fármacos:

Itraconazol puede inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por la familia del citocromo 3A. Esto puede dar como resultado un aumento y/o una prolongación de sus efectos, incluidos los efectos secundarios. Cuando se utiliza medicación concomitante, debe consultarse la ficha técnica correspondiente para obtener información sobre la vía metabólica. Después de suspender el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de Itraconazol disminuyen gradualmente, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento. Esto debe tenerse en cuenta cuando se considere el efecto inhibitorio de Itraconazol en la medicación concomitante.

También se ha notificado que Itraconazol inhibe la glicoproteína-P (gp-P) gástrica, una bomba de eflujo transmembranaria que puede limitar la exposición sistémica a través de la inhibición de la absorción gastrointestinal. Como tal, la inhibición de la gp-P por Itraconazol puede aumentar la absorción de fármacos afectados por este sistema de transporte.

Algunos ejemplos son:

Están contraindicados con Itraconazol los siguientes fármacos:

- Astemizol, Bepidil, Cisaprida, Dofetilida, Levacetilmetadol (Levometadil), Mizolastina, Pimozida, Quinidina, Sertindol o Terfenadina, puesto que la coadministración puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir a la prolongación de QT y casos raros de torsades de pointes.

- Inhibidores de HMG-CoA-reductasa metabolizados por CYP3A4 como Lovastatina y Simvastatina.
- Inhibidores potentes de CYP3A4, como Dronedarona.
- Fármacos que son sustratos del transportador de eflujo glicoproteína-P, como Dabigatrán.
- Triazolam y Midazolam oral.
- Alcaloides del cornezuelo del centeno, como la Dihidroergotamina, la Ergometrina (Ergonovina), la Ergotamina y la Metilergometrina (Metilergonovina).
- Eletriptán.
- Nisoldipino.

Se debe tener precaución cuando se coadministren Itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio debido a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. Además de las posibles interacciones farmacocinéticas debidas a la enzima metabolizadora del fármaco, CYP3A4, los bloqueantes de los canales del calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que pueden sumarse a los del Itraconazol.

Los siguientes fármacos deben utilizarse con cuidado y se deberían monitorizar sus concentraciones plasmáticas, efectos o efectos secundarios. Su dosis, si se coadministran con Itraconazol, se debe de reducir, si es necesario:

- Anticoagulantes orales, como Warfarina.
- Inhibidores de la proteasa del VIH como Ritonavir, Indinavir, Saquinavir,
- Ciertos agentes antineoplásicos como Vincristina y Vinblastina, Busulfán, Docetaxel y Trimetrexato.
- Bloqueantes de los canales del calcio metabolizados por CYP3A4 tales como dihidropiridinas y Verapamilo.
- Determinados agentes inmunodepresores: Ciclosporina, Tacrolimús, Rapamicina (también conocido como Sirolimús).
- Determinados inhibidores de la HMG-CoA-reductasa metabolizados por CYP3A4 como Atorvastatina.
- Determinados glucocorticoides, como Budesonida, Dexametasona, Fluticasona y metilprednisolona.
- Digoxina.
- Otros: Carbamazepina, Cilostazol, Buspirona, Disopiramida, Alfentanilo, Alprazolam, Brotizolam, Midazolam i.v., Rifabutina, E bastina, Fentanilo, Halofantrina, Repaglinida y Reboxetina. La importancia del aumento de la concentración y la relevancia clínica de esta modificación durante la administración concomitante siguen sin estar claras.

No se ha observado ninguna interacción de Itraconazol con Zidovudina (AZT) y Fluvastatina. No se han observado efectos inductores de Itraconazol sobre el metabolismo de Etinilestradiol ni de la Noretisterona.

3. Efecto sobre la unión a proteínas:

Estudios in vitro han mostrado que no hay interacción sobre la unión a proteínas plasmáticas entre Itraconazol e Imipramina, Propranolol, Diazepam, Cimetidina, Indometacina, Tolbutamida o Sulfadimidina.

Dosificación y Grupo Etario:

Itraisdin 50 mg cápsulas duras son para administración oral y pueden administrarse con o sin alimentos.

Una cápsula dura de Itraisdin 50 mg corresponde a una cápsula dura de 100 mg de Itraconazol convencional. Por tanto, la dosis recomendada de Itraisdin es la mitad de la dosis recomendada de las cápsulas duras de Itraconazol convencional.

La pauta posológica de Itraisdin en adultos para cada indicación es la siguiente:

Micosis superficial (de la piel, mucosas, ojos):

1. Indicación: Pitiriasis versicolor
Posología: 2 cápsulas de Itraisdin 50 mg una vez al día.
Duración del tratamiento: 7 días
2. Indicación: Tiña corporal, tiña crural
Posología: 1 cápsula de Itraisdin 50 mg una vez al día.
Duración del tratamiento: 2 semanas
3. Indicación: Dermatomicosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies (tiña de la mano, tiña del pie)
Posología: 1 cápsula de Itraisdin 50 mg una vez al día.
Duración del tratamiento: 4 semanas
4. Indicación: Dermatomicosis de las uñas (tiña ungueal)
Posología: 2 cápsulas de Itraisdin 50 mg una vez al día.
Duración del tratamiento: 12 semanas

En algunos pacientes inmunodeprimidos, p. ej., con neutropenia, SIDA o trasplantados, la biodisponibilidad del Itraconazol puede estar reducida. Podría estar indicado duplicar la dosis.

Itraconazol permanece durante un tiempo sustancialmente superior en la piel que en la sangre. Por tanto, la curación óptima se consigue 2-4 semanas después de la retirada de Itraconazol en caso de micosis de la piel.

Micosis sistémicas:

1. Indicación: Aspergilosis
 Posología: 2 cápsulas de Itraisdin 50 mg una vez al día.
 Duración del tratamiento: 2-5 meses
 Notas: En enfermedades invasivas o diseminadas, aumentar a 2 cápsulas dos veces al día (por la mañana y por la noche)
2. Indicación: Candidiasis
 Posología: 1-2 cápsulas de Itraisdin 50 mg una vez al día.
 Duración del tratamiento: 3 semanas – 7 meses
 Notas: En enfermedades invasivas o diseminadas, aumentar a 2 cápsulas dos veces al día (por la mañana y por la noche)
3. Indicación: Histoplasmosis
 Posología: 2 cápsulas de Itraisdin 50 mg una vez al día hasta un máximo de 2 veces al día (por la mañana y por la noche)
 Duración del tratamiento: 8 meses

Población pediátrica: No recomendado.

Pacientes de edad avanzada: No recomendado.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: La biodisponibilidad oral de Itraconazol puede ser menor en pacientes con insuficiencia renal, por lo que puede considerarse un ajuste de la dosis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Itraconazol se metaboliza principalmente en el hígado. La semivida terminal de Itraconazol en los pacientes cirróticos está ligeramente prolongada, y la biodisponibilidad oral ligeramente reducida. Podrá considerarse un ajuste de la dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto Junio de 2016
- Información para prescribir Junio de 2016
- Material educacional 1: Información para paciente radicada bajo número 2016093190
- Material educacional 2: Información para profesionales sanitarios radicada bajo número 2016093190
- Declaraciones sucintas radicada bajo número 2016093190

-Material educacional médico: Posters radicada bajo número 2016093190

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

Composición: Cada cápsula contiene 50 mg de itraconazol

Forma farmacéutica: Cápsula dura (dispersión sólida en un polímero)

Indicaciones:

Micosis superficiales:

Itraisdin 50 mg Cápsulas duras está indicado (en los casos en los que el tratamiento externo no es efectivo o no es adecuado) para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas: dermatomicosis (p. ej., tiña corporal, tiña inguinal, tiña del pie, tiña de la mano) y pitiriasis versicolor.

Micosis sistémicas:

Itraisdin 50 mg Cápsulas duras está indicado para el tratamiento de micosis sistémicas, como candidiasis, aspergilosis e histoplasmosis.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Administración concomitante con:
 - Sustratos metabolizados por CYP3A4 que pueden prolongar el intervalo QT, p. ej., Astemizol, Bepridil, Cisaprida, Dofetilida, Levacetilmetadol (Levometadil), Mizolastina, Pimozida, Quinidina, Sertindol y Terfenadina. La coadministración puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir a prolongación de QTc y casos raros de torsades de pointes.
 - Inhibidores de HMG-CoA-reductasa metabolizados por CYP3A4, como Lovastatina y Simvastatina.
 - Inhibidores potentes de CYP3A4, como Dronedarona.
 - Fármacos que son sustratos del transportador de eflujo glicoproteína-P, como Dabigatrán.
 - Triazolam y Midazolam oral.

- Alcaloides del cornezuelo del centeno, como la Dihidroergotamina, la Ergometrina (Ergonovina), la Ergotamina y la Metilergometrina (Metilergonovina).
 - Eletriptán.
 - Nisoldipino.
 - Itraconazol no deberá administrarse para indicaciones que no sean potencialmente mortales a pacientes que reciban Disopiramida o Halofantrina.
- Itraconazol no debe administrarse a pacientes con signos de disfunción ventricular como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o antecedentes de ICC excepto para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales u otras infecciones graves.
 - Itraconazol no debe usarse durante el embarazo para indicaciones que no sean potencialmente mortales.

Precauciones y Advertencias:

Una cápsula dura de Itraisdin 50 mg corresponde a una cápsula dura de 100 mg de Itraconazol convencional. Por tanto, la dosis recomendada de Itragerm es la mitad de la dosis recomendada de las cápsulas duras de Itraconazol convencional.

Hipersensibilidad cruzada:

No hay información con respecto a la hipersensibilidad cruzada entre Itraconazol y otros agentes antifúngicos azólicos. Se debe prescribir con precaución Itraconazol cápsulas duras a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Efectos cardíacos:

En un estudio con Itraconazol i.v. en voluntarios sanos, se observó un descenso transitorio asintomático de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Se ha demostrado que Itraconazol tiene un efecto inotrópico negativo y se ha asociado con informes de insuficiencia cardíaca congestiva. Las notificaciones espontáneas de insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes con la dosis diaria total de 400 mg que con dosis diarias inferiores; sugiriendo que el riesgo de insuficiencia cardíaca podría aumentar con la dosis diaria total de Itraconazol.

Itraconazol no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con historia de la misma a menos que el beneficio supere al riesgo claramente. En esta valoración individual del beneficio/riesgo deben tenerse en cuenta factores tales como la gravedad de la indicación, la dosis y la duración del tratamiento (p. ej. dosis diaria total) y los factores de riesgo individuales para

la insuficiencia cardíaca congestiva. Se debería informar a estos pacientes acerca de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva, deberían ser tratados con precaución y monitorizados durante el tratamiento para detectar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva; debe interrumpirse la administración de Itraconazol si aparecen estos signos o síntomas durante el tratamiento.

Los bloqueantes de los canales del calcio pueden tener un efecto inotrópico negativo que puede sumarse al del Itraconazol. Además, el Itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales del calcio. Por tanto, se debe tener cuidado cuando se administren conjuntamente Itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio debido a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos hepáticos:

Se han producido casos muy aislados de hepatotoxicidad grave, incluidos algunos casos de insuficiencia hepática aguda mortal con el uso de Itraconazol. Algunos de estos casos han afectado a pacientes sin enfermedad hepática previa, que recibieron tratamiento por indicaciones sistémicas, que presentaban otras enfermedades importantes y/o que estaban tomando fármacos hepatotóxicos. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. Algunos de estos casos se observaron en el primer mes de tratamiento, incluso algunos en la primera semana. En pacientes que reciben tratamiento con Itraconazol hay que considerar la monitorización de la función hepática. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen inmediatamente a su médico la aparición de signos y síntomas indicativos de hepatitis tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal y coloración oscura de la orina. En estos pacientes, hay que interrumpir el tratamiento inmediatamente y realizar pruebas de la función hepática. En pacientes con aumento de las enzimas hepáticas o enfermedad hepática activa, o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, no se debe iniciar el tratamiento a menos que los beneficios esperados sean superiores al riesgo de lesión hepática. En estos casos es necesario monitorizar las enzimas hepáticas.

Efecto de la acidez gástrica disminuida:

En los estudios de disoluciones in vitro se ha demostrado que la disolución del Itraconazol de ITRASDIN no se ve afectada por el aumento del pH. Por tanto, es improbable que los pacientes con aclorhidria o que toman fármacos reductores del ácido gástrico experimenten una reducción de la biodisponibilidad del Itraconazol de Itraisdin a diferencia del Itraconazol convencional.

Población pediátrica:

Los datos clínicos sobre el uso de Itraconazol en pacientes pediátricos son limitados. Itraconazol no debería utilizarse en pacientes pediátricos a menos que el beneficio potencial justifique los posibles riesgos.

Pacientes de edad avanzada:

Los datos clínicos sobre el uso de Itraconazol en pacientes ancianos son limitados. Itraconazol no debería utilizarse en estos pacientes a menos que el beneficio potencial justifique los posibles riesgos.

Insuficiencia hepática:

Se dispone de datos limitados sobre el uso de Itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe extremar la precaución cuando se administre este fármaco a esta población de pacientes.

Insuficiencia renal:

La biodisponibilidad por vía oral de Itraconazol en pacientes con insuficiencia renal puede ser menor. Se podrá considerar un ajuste de la dosis.

Pérdida auditiva:

Se han descrito casos de pérdida auditiva transitoria o permanente en pacientes tratados con Itraconazol. Algunos de estos casos incluyeron la administración concomitante de Quinidina, que está contraindicada. Generalmente, la pérdida auditiva se resuelve con la suspensión del tratamiento, si bien puede mantenerse en algunos pacientes.

Pacientes inmunodeprimidos:

En algunos pacientes inmunodeprimidos (p. ej., con neutropenia, SIDA o pacientes trasplantados), la biodisponibilidad oral de Itraconazol puede estar disminuida.

Pacientes con infecciones fúngicas sistémicas potencialmente mortales:

Debido a las propiedades farmacocinéticas, no se recomienda Itraconazol para iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas potencialmente mortales de forma inmediata.

Pacientes con SIDA:

En pacientes con SIDA que han recibido tratamiento para una infección fúngica sistémica como la esporotricosis, la blastomycosis, la histoplasmosis o la criptococosis (meníngea o no meníngea) y considerados con riesgo de recidiva, el médico responsable debe evaluar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Potencial de interacción:

Itraconazol puede causar interacciones farmacológicas clínicamente importantes.

Itraconazol no debe utilizarse en las 2 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con inductores de CYP 3A4 (Rifampicina, Rifabutina, Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina, Hierba de San Juan). El uso de Itraconazol con estos fármacos puede dar lugar a la aparición de concentraciones plasmáticas subterapéuticas de Itraconazol y, por tanto, al fracaso del tratamiento.

Cepas con resistencia cruzada:

En la candidiasis sistémica, si se sospecha de cepas de *Candida* resistentes a Fluconazol, no puede deducirse que sean sensibles a Itraconazol, por lo que deberá analizarse su sensibilidad antes del inicio del tratamiento con Itraconazol.

Reacciones adversas:

Se han descrito las reacciones adversas siguientes en ensayos clínicos con cápsulas de Itraconazol o a partir de notificaciones espontáneas de la experiencia post-comercialización para todas las formulaciones de Itraconazol.

En ensayos clínicos en los que participaron 2.104 pacientes tratados con Itraconazol por dermatomycosis y onicomycosis, los acontecimientos adversos descritos con mayor frecuencia fueron de origen digestivo, dermatológico y hepático.

En la tabla siguiente se presentan reacciones farmacológicas adversas clasificadas por sistema orgánico. En cada clase de sistema orgánico, las

reacciones adversas se presentan por frecuencia, utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes (>1/10)

Frecuentes (de >1/100 a <1/10)

Poco frecuentes (de >1/1.000 a <1/100)

Raras (de >1/10.000 a <1/1.000)

Muy raras (<1/10.000)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por sistema orgánico	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia	Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad*		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, edema angioneurótico, enfermedad sérica ad sérica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipopotase-mia, hipertriglicéridemia
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos, parestesia	Hipoes-tesia	Neuropatía periférica*
Trastornos oculares			Trastor-novisual	Visión borrosa y diplopia

Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos	Pérdida auditiva transitoria o permanente*
Trastornos cardíacos				Insuficiencia cardíaca
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, disgeusia, flatulencia	Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa	Aumento de las enzimas hepáticas	Insuficiencia hepática aguda*, hepatitis, hepatotoxicidad*
Trastornos de los tejidos epidérmicos y subcutáneos	Exantema	Urticaria, alopecia, prurito		Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliante, vasculitis leucocitoclástica, fotosensibilidad

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria	Incontinencia urinaria
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas		Trastornos de la menstruación		Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		Edema	Pirexia	

Interacciones:

1. Fármacos que afectan al metabolismo de Itraconazol:

Itraconazol se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4. Se han llevado a cabo estudios de interacción con Rifampicina, Rifabutina y Fenitoína, que son inductores potentes de CYP3A4. No se recomienda la combinación de Itraconazol con estos inductores enzimáticos potentes, ya que en estos estudios la biodisponibilidad del Itraconazol e hidroxitraconazol disminuyó de una manera tan amplia que la eficacia podría reducirse considerablemente. No se dispone de datos en firme de estudios realizados con otros inductores enzimáticos tales como Carbamazepina, Fenobarbital e Isoniazida, pero cabe esperar efectos similares.

Los inhibidores potentes de esta enzima, como Ritonavir, Indinavir, Claritromicina y Eritromicina pueden aumentar la biodisponibilidad de Itraconazol.

2. Efectos de Itraconazol en el metabolismo de otros fármacos:

Itraconazol puede inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por la familia del citocromo 3A. Esto puede dar como resultado un aumento y/o una prolongación de sus efectos, incluidos los efectos secundarios. Cuando se utiliza medicación concomitante, debe consultarse la ficha técnica correspondiente para obtener información sobre la vía metabólica. Después de

suspender el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de Itraconazol disminuyen gradualmente, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento. Esto debe tenerse en cuenta cuando se considere el efecto inhibitorio de Itraconazol en la medicación concomitante.

También se ha notificado que Itraconazol inhibe la glicoproteína-P (gp-P) gástrica, una bomba de eflujo transmembranaria que puede limitar la exposición sistémica a través de la inhibición de la absorción gastrointestinal. Como tal, la inhibición de la gp-P por Itraconazol puede aumentar la absorción de fármacos afectados por este sistema de transporte.

Algunos ejemplos son:

Están contraindicados con Itraconazol los siguientes fármacos:

- Astemizol, Bepridil, Cisaprida, Dofetilida, Levacetilmetadol (Levometadil), Mizolastina, Pimozida, Quinidina, Sertindol o Terfenadina, puesto que la coadministración puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir a la prolongación de QT y casos raros de torsades de pointes.
- Inhibidores de HMG-CoA-reductasa metabolizados por CYP3A4 como Lovastatina y Simvastatina.
- Inhibidores potentes de CYP3A4, como Dronedarona.
- Fármacos que son sustratos del transportador de eflujo glicoproteína-P, como Dabigatrán.
- Triazolam y Midazolam oral.
- Alcaloides del cornezuelo del centeno, como la Dihidroergotamina, la Ergometrina (Ergonovina), la Ergotamina y la Metilergometrina (Metilergonovina).
- Eletriptán.
- Nisoldipino.

Se debe tener precaución cuando se coadministren Itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio debido a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. Además de las posibles interacciones farmacocinéticas debidas a la enzima metabolizadora del fármaco, CYP3A4, los bloqueantes de los canales del calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que pueden sumarse a los del Itraconazol.

Los siguientes fármacos deben utilizarse con cuidado y se deberían monitorizar sus concentraciones plasmáticas, efectos o efectos secundarios. Su dosis, si se coadministran con Itraconazol, se debe de reducir, si es necesario:

- Anticoagulantes orales, como Warfarina.
- Inhibidores de la proteasa del VIH como Ritonavir, Indinavir, Saquinavir,
- Ciertos agentes antineoplásicos como Vincristina y Vimblastina, Busulfán, Docetaxel y Trimetrexato.
- Bloqueantes de los canales del calcio metabolizados por CYP3A4 tales como dihidropiridinas y Verapamilo.
- Determinados agentes inmunodepresores: Ciclosporina, Tacrolimús, Rapamicina (también conocido como Sirolimús).
- Determinados inhibidores de la HMG-CoA-reductasa metabolizados por CYP3A4 como Atorvastatina.
- Determinados glucocorticoides, como Budesonida, Dexametasona, Fluticasona y metilprednisolona.
- Digoxina.
- Otros: Carbamazepina, Cilostazol, Buspirona, Disopiramida, Alfentanilo, Alprazolam, Brotizolam, Midazolam i.v., Rifabutina, Ebastina, Fentanilo, Halofantrina, Repaglinida y Reboxetina. La importancia del aumento de la concentración y la relevancia clínica de esta modificación durante la administración concomitante siguen sin estar claras.

No se ha observado ninguna interacción de Itraconazol con Zidovudina (AZT) y Fluvastatina. No se han observado efectos inductores de Itraconazol sobre el metabolismo de Etilnilestradiol ni de la Noretisterona.

3. Efecto sobre la unión a proteínas:

Estudios in vitro han mostrado que no hay interacción sobre la unión a proteínas plasmáticas entre Itraconazol e Imipramina, Propanolol, Diazepam, Cimetidina, Indometacina, Tolbutamida o Sulfadimidina.

Dosificación y Grupo Etario:

Itraisdin 50 mg cápsulas duras son para administración oral y pueden administrarse con o sin alimentos.

Una cápsula dura de Itraisdin 50 mg corresponde a una cápsula dura de 100 mg de Itraconazol convencional. Por tanto, la dosis recomendada de Itraisdin es la mitad de la dosis recomendada de las cápsulas duras de Itraconazol convencional.

La pauta posológica de Itraisdin en adultos para cada indicación es la siguiente:

Micosis superficial (de la piel, mucosas, ojos):

5. Indicación: Pitiriasis versicolor

- Posología:** 2 cápsulas de Itraisdin 50 mg una vez al día.
Duración del tratamiento: 7 días
6. **Indicación:** Tiña corporal, tiña crural
Posología: 1 cápsula de Itraisdin 50 mg una vez al día.
Duración del tratamiento: 2 semanas
7. **Indicación:** Dermatomicosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies (tiña de la mano, tiña del pie)
Posología: 1 cápsula de Itraisdin 50 mg una vez al día.
Duración del tratamiento: 4 semanas
8. **Indicación:** Dermatomicosis de las uñas (tiña ungueal)
Posología: 2 cápsulas de Itraisdin 50 mg una vez al día.
Duración del tratamiento: 12 semanas

En algunos pacientes inmunodeprimidos, p. ej., con neutropenia, SIDA o trasplantados, la biodisponibilidad del Itraconazol puede estar reducida. Podría estar indicado duplicar la dosis.

Itraconazol permanece durante un tiempo sustancialmente superior en la piel que en la sangre. Por tanto, la curación óptima se consigue 2-4 semanas después de la retirada de Itraconazol en caso de micosis de la piel.

Micosis sistémicas:

4. **Indicación:** Aspergilosis
Posología: 2 cápsulas de Itraisdin 50 mg una vez al día.
Duración del tratamiento: 2-5 meses
Notas: En enfermedades invasivas o diseminadas, aumentar a 2 cápsulas dos veces al día (por la mañana y por la noche)
5. **Indicación:** Candidiasis
Posología: 1-2 cápsulas de Itraisdin 50 mg una vez al día.
Duración del tratamiento: 3 semanas – 7 meses
Notas: En enfermedades invasivas o diseminadas, aumentar a 2 cápsulas dos veces al día (por la mañana y por la noche)
6. **Indicación:** Histoplasmosis
Posología: 2 cápsulas de Itraisdin 50 mg una vez al día hasta un máximo de 2 veces al día (por la mañana y por la noche)
Duración del tratamiento: 8 meses

Población pediátrica: No recomendado.

Pacientes de edad avanzada: No recomendado.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: La biodisponibilidad oral de Itraconazol puede ser menor en pacientes con insuficiencia renal, por lo que puede considerarse un ajuste de la dosis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Itraconazol se metaboliza principalmente en el hígado. La semivida terminal de Itraconazol en los pacientes cirróticos está ligeramente prolongada, y la biodisponibilidad oral ligeramente reducida. Podrá considerarse un ajuste de la dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.2.0.N10.

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto Junio de 2016, información para prescribir Junio de 2016, material educacional 1: Información para paciente radicada bajo número 2016093190, material educacional 2: Información para profesionales sanitarios radicada bajo número 2016093190 y el material educacional médico: Posters radicada bajo número 2016093190.

Finalmente la Sala recomienda negar la declaración sucinta ya que la información corresponde a proclamas.

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

3.1.6.4. LAFAXIN®

Expediente : 20112109
 Radicado : 2016095801
 Fecha : 15/07/2016
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Laboratorios Licons S.A.

Composición: Tabletas de liberación prolongada

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 225 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 37.5 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Lafaxin® está indicado para el tratamiento de la depresión asociada con ansiedad. Para la prevención y recaída y para la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones:

Lafaxin® está contraindicado en:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Precauciones y Advertencias:

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina también pueden estar asociados con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor debe ser observado, por tanto, al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, son conocidos por tener un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepressivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepressivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Seguimiento a los pacientes y, en particular aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento, comportamiento o pensamientos suicidas clínica y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica: La venlafaxina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) se observaron con mayor frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepressivos en comparación con los tratados con placebo. Si, sobre la base de la necesidad clínica, una decisión de tratar se adoptase no obstante, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio. Además, los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Síndrome de serotonina:

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, falta de coordinación) y / o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

El síndrome de serotonina en su forma más severa, puede parecerse a NMS , que incluye hipertermia, rigidez muscular , inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápida de los signos vitales y cambios del estado mental .

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y / o dopaminérgicos se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Glaucoma de ángulo estrecho:

Midriasis puede ocurrir en asociación con venlafaxina. Se recomienda que los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) ser estrechamente monitorizados.

Presión sanguínea:

Incrementos relacionados con la dosis en la presión arterial se han notificado con frecuencia con venlafaxina. En algunos casos, gravemente presión arterial elevada que requiere tratamiento inmediato ha sido reportado en la experiencia post-comercialización. Todos los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para la hipertensión arterial y la hipertensión preexistente deben ser controlados antes de iniciación del tratamiento. La presión arterial debe ser revisado periódicamente, tras el inicio del tratamiento y después de aumentar la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, aquellos con deterioro de la función cardíaca.

Ritmo cardíaco:

El aumento de la frecuencia cardíaca puede ocurrir, en particular con dosis más altas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc / TdP. El balance de riesgos y beneficios debe ser considerado antes de prescribir venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmia cardíaca grave o prolongación de convulsiones QTc

Las convulsiones pueden ocurrir con el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los antidepresivos, venlafaxina debe introducirse con precaución en pacientes

con antecedentes de convulsiones, y los pacientes afectados debe vigilarse estrechamente. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Hiponatremia:

Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esta mayor frecuencia se ha reportado en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos, y los pacientes que de otro modo son agotados-volumen pueden estar en mayor riesgo para este evento.

Sangrado anormal:

Los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina pueden conducir a la reducción de la función plaquetaria. Eventos relacionados con ISRS y IRSN uso sangrado ha situado entre los equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias gastrointestinales y hasta mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluidos los pacientes tratados con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

Colesterol sérico:

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La medición de los niveles de colesterol en suero se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

La seguridad y la eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con agentes de pérdida de peso, incluyendo fentermina, no se han establecido. No se recomienda la co-administración de venlafaxina y agentes de pérdida de peso. La venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso solo o en combinación con otros productos.

Manía / hipomanía:

Manía / hipomanía se puede producir en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

Agresión:

La agresión puede ocurrir en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto ha sido reportado en virtud de iniciación, los cambios de dosis y la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Interrupción del tratamiento:

Los síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento, son frecuentes, especialmente cuando se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los eventos adversos observados al interrumpir el tratamiento (se estrecha y post-Reducción) ocurrieron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones notificadas con más frecuencia. Generalmente, estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad. Por lo general ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido informes muy raros de estos síntomas en pacientes que han perdido inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que la venlafaxina se disminuya gradualmente cuando se interrumpe el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Acatisia / inquietud psicomotora:

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Boca seca:

La boca seca se informó en el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede aumentar el riesgo de caries, y los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de la higiene dental.

Diabetes:

En los pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control glucémico. pueden necesitar ser ajustada de insulina y / o la dosis antidiabética oral.

Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

Pruebas de detección de inmunoensayo orina positivos falsos de la fenciclidina (PCP) y las anfetaminas han sido reportados en pacientes que toman venlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Pueden esperarse resultados falsos positivos durante varios días después de la discontinuación de la terapia con venlafaxina. Pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y las anfetaminas.

Potencial de obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de liberación prolongada Venlafaxina AGP es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debería normalmente ser administrado a pacientes con GI severa pre-existentes estrechamiento pacientes (patológicas o iatrogénicas) o en con disfagia o dificultad significativa para tragar los comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables.

Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada sólo deben usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero

Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa LAPP no deben tomar este medicamento.

Reacciones Adversas:

Lafaxin® Las reacciones adversas que más comúnmente ($> 1/10$) se reportaron en los ensayos clínicos fueron: náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias 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 $< 1 / 1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy	Frecuente	Poco	Raro	Frecuencia no
--	-----	-----------	------	------	---------------

Sistema corporal	frecuente		Frecuente		conocida
sangre y sistema linfático					Trombocitopenia , enfermedad de la sangre , incluyendo agranulocitosis , anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Desórdenes endocrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito			Hiponatremia
Desórdenes psiquiátricos		estado de confusión, despersonalización , anorgasmia , disminución de la libido , nerviosismo, insomnio, sueños anormales	Alucinación, desrealización, agitación , orgasmo anormal (hembra) , apatía , hipomanía , bruxismo		idea suicida y comportamiento suicida * , delirio , Agresión**
Desórdenes del sistema nervioso	Mareos , dolor de cabeza ***	Somnolencia, temblores, parestesia , hipertensión	Acatisia / Inquietud psicomotora , Síncope , mioclono , Coordinación, trastorno anormal Equilibrio, disgeusia	Convulsión	Síndrome neuroléptico maligno (SNM) , síndrome serotoninérgico , trastornos extrapiramidales , incluyendo distonía y discinesia ,

					discinesia tardía glaucoma de ángulo cerrado
Enfermedad visual		Deficiencia visual , incluyendo visión borrosa , midriasis , trastornos de la acomodación			
Trastornos del oído y del laberinto		Tinitus			Vértigo
Enfermedad cardiaca		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular , taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Enfermedad vascular		Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color)	Hipotensión ortostática		Hipotensión , sangrado (sangrado de las mucosas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	Disnea		eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestina l		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, funión anormal en test de hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosi s incluyendo sudor nocturno		Angioedema , reacción de fotosensibilida d , equimosis , erupción cutánea, alopecia		síndrome de Stevens - Johnson , eritema multiforme , necrólisis epidérmica tóxica , prurito, urticaria
Trastornos musculoesquelético s y del tejido conjuntivo		Disuria (principalmente dificultad para orinar), Polaquiuria	Retención urinaria	Incontinenci a urinaria	
Aparato reproductor y trastornos		trastornos menstruales			

mamarios		asociados con el aumento de la hemorragia o sangrado irregular (por ejemplo, la menorragia , metrorragia) , trastornos de la eyaculación , disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga , escalofríos			
En investigación		Incremento de Colesterol en sangre	Aumento o disminución de peso		Electrocardiogram a QT prolongado , Tiempo de sangrado prolongado , prolactina en sangre aumentó

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

- Irreversible IMAO no selectivo

La venlafaxina no debe ser utilizado en combinación con inhibidores de la MAO irreversible no selectivo. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

- Reversible, selectivo inhibidor de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectiva, como la moclobemida, no se recomienda. Después del tratamiento con un inhibidor de la MAO reversibles, un tiempo de espera inferior a 14 días se puede utilizar antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que la venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible.

- Reversible, no selectivo IMAO (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectiva débil y no se debe administrar a los pacientes tratados con venlafaxina.

Reacciones adversas graves se han reportado en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y empezó con venlafaxina, o han tenido recientemente el tratamiento con venlafaxina suspenderse antes de iniciar el tratamiento con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, rubor, mareos, e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

El síndrome de serotonina

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como triptófano suplementos) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un SNRI o un agonista del receptor de la serotonina (triptanos) se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Sustancias activas sobre el SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado de forma sistemática. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

Etanol

La venlafaxina se ha demostrado no aumentar el deterioro de las habilidades motoras y mentales causados por etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, los pacientes deben ser advertidos de evitar el consumo de alcohol.

Los fármacos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del intervalo QTc y / o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) se incrementa con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. La coadministración de estos medicamentos debe evitarse.

clases relevantes incluyen:

- Clase Ia y III antiarrítmicos (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
- Algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina)
- Algunos antihistamínicos
- Algunos antibióticos quinolonas (por ejemplo, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y otros medicamentos individuales que se sabe aumentan significativamente el intervalo QT debe ser evitado.

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético con ketoconazol rápidos de CYP2D6 (EM) y los metabolizadores lentos (PM) dio como resultado el valor de AUC de venlafaxina (70% y 21% en sujetos CYP2D6 PM y EM, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (33% y 23% en CYP2D6 PM y EM sujetos, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina pueden aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución si la terapia de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante.

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con el uso concomitante de venlafaxina y litio.

Diazepam

La venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. El diazepam no parece afectar a la farmacocinética de venlafaxina u O-desmetilvenlafaxina. No se sabe si existe una farmacocinética y / o interacción farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina

La venlafaxina no afectó a la farmacocinética de la imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC 2-OH-desipramina proporción de 2,5 a 4,5 veces cuando se administró venlafaxina 75 mg a 150 mg al día. La imipramina no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocido. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y la imipramina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró una reducción del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C_{máx}, pero no hubo cambios en la vida media para el haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Risperidona

La venlafaxina aumentó el AUC de risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxi-risperidona). La importancia clínica de esta interacción es desconocido.

Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética tanto para los productos medicinales resultó en un aumento de las concentraciones plasmáticas de metoprolol en aproximadamente 30 a 40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hydroxymetoprolol. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocido. Metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir:

Un estudio farmacocinético con indinavir ha mostrado una disminución del 28 % en el AUC y una disminución del 36% en la Cmax de indinavir . Indinavir no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O - desmetilvenlafaxina . La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Lafaxin® de acuerdo con la indicación a tratar es:

Posología:

Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 375 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, aumenta la dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado periódicamente sobre una base de caso por caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores (MDE). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de MDE es el mismo que el utilizado durante el episodio actual.

Medicamentos antidepresivos deben continuar durante al menos seis meses tras la remisión.

Trastorno de ansiedad generalizada:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. Los aumentos de la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Desorden de ansiedad social:

La dosis recomendada para la venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencia de que las dosis mayores confieren ningún beneficio adicional.

Sin embargo, en pacientes individuales que no responden a la inicial 75 mg / día, aumenta hasta una dosis máxima de 225 mg / día puede ser considerado. Aumento de la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Trastorno de pánico:

Se recomienda que una dosis de 37,5 mg / día de venlafaxina de liberación prolongada puede utilizar durante 7 días. La dosificación debe ser aumentada a 75 mg / día. Los pacientes que no responden a la dosis / día 75 mg puedan beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. El aumento de la dosificación puede realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Personas de edad avanzada:

Se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina en base a la edad del paciente. Sin embargo, se debe tener precaución en el tratamiento de las personas de edad (por ejemplo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal, la posibilidad de cambios en la sensibilidad de neurotransmisores y la afinidad que ocurre

con el envejecimiento). La dosis efectiva más baja se debe utilizar siempre, y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis.

Población pediátrica:

La venlafaxina no está recomendada para uso en niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron la eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes. No se ha establecido la eficacia y seguridad de la venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, en general, se debe considerar una reducción de la dosis del 50%. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución, y una reducción de la dosis en más del 50% debe ser considerado. El beneficio potencial debe sopesarse frente a los riesgos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Aunque es necesario que los pacientes con la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30-70 ml / minuto sin cambio en la dosis, se recomienda precaución. Para los pacientes que requieren hemodiálisis y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml / min), la dosis debe reducirse en un 50%. Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

La interrupción brusca debe ser evitada. Cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período de por lo menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada. Si los síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, restablecer la dosis prescrita previamente puede ser considerado. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Forma de administración:

Para uso oral.

Se recomienda que los comprimidos de venlafaxina de liberación prolongada tomarse con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido y no se dividen, aplastados, se mastican o se disuelven.

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada en una dosis diaria equivalente más cercano. Por ejemplo, comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata de 37,5 mg dos veces al día pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. los ajustes de dosis individuales pueden ser necesarios.

El comprimido de liberación prolongada no se deformará durante toda la digestión liberando el ingrediente activo y se elimina intacto en las heces.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina 225 mg
- Estudios farmacocinéticos y los perfiles comparativos que soportan la validez de las formulaciones de las cuatro concentraciones del producto.
- Inserto 02.07.2015
- Información para prescribir 2.7.2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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 dificulto el estudio para ésta sesión.

**3.1.6.6. EpiPen® 0.3 mg
EpiPen Jr® 0.15 mg**

Expediente : 20112117
 Radicado : 2016095916
 Fecha : 15/07/2016
 Interesado : Strenuus Marketing SAS
 Fabricante : Mylan

Composición:

	Composición por ml	Composición por dosis entregada (0.3 ml)	Composición por Auto-injector (2 ml)
Epinefrina	1.10* mg	0.3 mg	2.20 mg

	Composición por ml	Composición por dosis entregada (0.3 ml)	Composición por Auto-injector (2 ml)
Epinefrina	0.55* mg	0.15 mg	1.10 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Indicado en el tratamiento de emergencia de reacciones alérgicas (Tipo I), incluyendo anafilaxia.

Contraindicaciones: No existe contraindicación absoluta para el uso de la epinefrina en una situación potencialmente fatal.

Precauciones y Advertencias:

En conjunción con el uso, buscar atención médica inmediata o en un hospital.

No inyectar por vía intravenosa, en el glúteo o en dedos, manos o pies.

Para minimizar el riesgo de lesiones relacionadas con la inyección, instruir a los cuidadores para mantener la pierna del niño firmemente en su lugar y limitar sus movimientos antes y durante la inyección cuando se administra a los niños pequeños.

Casos raros de infecciones graves de la piel y tejidos blandos se han reportado después de la inyección de epinefrina. Se debe aconsejar a los pacientes a buscar atención médica si presentan signos o síntomas de infección.

La presencia de un sulfito en este producto no debe impedir el uso.

Se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedades del corazón; puede agravar la angina de pecho o producir arritmias ventriculares.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas a la epinefrina incluyen ansiedad, aprensión, inquietud, temblores, debilidad, mareos, sudoración, palpitaciones, palidez, náuseas y vómitos, dolor de cabeza y / o dificultades respiratorias

Interacciones:

Glucósidos cardíacos o diuréticos: se observa el desarrollo de arritmias cardíacas.
 Antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamina oxidasa, la levotiroxina de sodio, y ciertos antihistamínicos: potenciar los efectos de la epinefrina.
 Medicamentos Beta-adrenérgicos: antagonizan efecto cardioestimulante y broncodilatador de la epinefrina.
 Fármacos bloqueadores alfa-adrenérgicos: antagonizar efectos vasoconstrictores e hipertensivos de la epinefrina.
 Alcaloides del ergot: puede revertir los efectos presores de la epinefrina.

Dosificación y Grupo Etario:

Los pacientes mayores que o igual a 30 kg (66 libras): EpiPen 0,3 mg
 Los pacientes de 15 a 30 kg (33 libras a 66 libras): EpiPen Jr 0,15 mg

Vía de Administración: Intramuscular/subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles EpiPen Inyección precargada (auto-inyector) 0.3mg/0.3 ml contiene inyecciones de epinefrina (USP, 1:1000, 0.3 mL) y EpiPen JUNIOR Inyección precargada (auto-inyector) 0.15mg/ 0.3 ml

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

Composición:

	Composición por ml	Composición por dosis entregada (0.3 ml)	Composición por Auto-inyector (2 ml)
Epinefrina	1.10* mg	0.3 mg	2.20 mg

	Composición por ml	Composición por dosis entregada (0.3 ml)	Composición por Auto-inyector (2 ml)
Epinefrina	0.55* mg	0.15 mg	1.10 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Indicado en el tratamiento de emergencia de reacciones alérgicas (Tipo I), incluyendo anafilaxia.

Contraindicaciones: No existe contraindicación absoluta para el uso de la epinefrina en una situación potencialmente fatal.

Precauciones y Advertencias:

En conjunción con el uso, buscar atención médica inmediata o en un hospital.

No inyectar por vía intravenosa, en el glúteo o en dedos, manos o pies.

Para minimizar el riesgo de lesiones relacionadas con la inyección, instruir a los cuidadores para mantener la pierna del niño firmemente en su lugar y limitar sus movimientos antes y durante la inyección cuando se administra a los niños pequeños.

Casos raros de infecciones graves de la piel y tejidos blandos se han reportado después de la inyección de epinefrina. Se debe aconsejar a los pacientes a buscar atención médica si presentan signos o síntomas de infección.

La presencia de un sulfito en este producto no debe impedir el uso.

Se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedades del corazón; puede agravar la angina de pecho o producir arritmias ventriculares.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas a la epinefrina incluyen ansiedad, aprensión, inquietud, temblores, debilidad, mareos, sudoración, palpitaciones, palidez, náuseas y vómitos, dolor de cabeza y / o dificultades respiratorias

Interacciones:

Glucósidos cardíacos o diuréticos: se observa el desarrollo de arritmias cardíacas.

Antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamina oxidasa, la levotiroxina de sodio, y ciertos antihistamínicos: potenciar los efectos de la epinefrina.

Medicamentos Beta-adrenérgicos: antagonizan efecto cardioestimulante y broncodilatador de la epinefrina.

Fármacos bloqueadores alfa-adrenérgicos: antagonizar efectos vasoconstrictores e hipertensivos de la epinefrina.

Alcaloides del ergot: puede revertir los efectos presores de la epinefrina.

Dosificación y Grupo Etario:

Los pacientes mayores que o igual a 30 kg (66 libras): EpiPen 0,3 mg
Los pacientes de 15 a 30 kg (33 libras a 66 libras): EpiPen Jr 0,15 mg

Vía de Administración: Intramuscular/subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.7.0.0.N10

Por último la Sala considera que los productos Epinefrina 0.3 mg/0.3 mL y Epinefrina 0.15 mg/0.3 mL Solución inyectable (autoinyector) deben ser incluidos en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles por cuanto cumple con lo establecido en el Decreto 481 de 2004

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. OKEY

Expediente : 19903578
 Radicado : 2015142714
 Fecha : 28/10/2015
 Interesado : Naturmedick S.A.S.

Composición: Extracto seco de Hypericum Perforatum equivalente a hipericina 0,9 mg
 300 mg tableta recubierta.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Coadyuvante en la depresión leve o moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, evitar la exposición solar por reacciones de fotosensibilidad, embarazo y lactancia y menores de 16 años. Igual que sucede con otros antidepresivos la iniciación de la acción antidepresiva es de instauración lenta. Se debe prevenir la posible fotosensibilidad en medidas que protejan la piel de la luz solar y de los rayos uv. Las reacciones fototóxicas se deben tratar sintomáticamente. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Si usted va a tomar este medicamento y está tomando otro o piensa hacerlo, debe consultar a su médico.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

la Comisión Revisora, indicar en que norma farmacológica se encuentra incluido el producto de la referencia y conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, advertencias, interacciones, posología, condición de venta e inserto (14 oct 2015), ya que es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario.

Las indicaciones, contraindicaciones, advertencias, interacciones, posología y condición de venta solicitadas por el interesado corresponden a:

Indicación: Coadyubante en la depresión leve a moderada.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento. Okey está contraindicado en mujeres embarazadas, en lactancia y menores de 16 años. Igual que sucede con otros antidepresivos, la iniciación de la acción antidepresiva es de instauración lenta. Debido a posibles reacciones de sensibilidad a la luz, principalmente las personas de piel muy blanca, deben evitar la exposición a la luz del sol. Las reacciones fototóxicas se deben tratar sintomáticamente. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Si usted va a tomar este medicamento y está tomando otro o piensa hacerlo, debe consultar a su médico.

Interacciones medicamentosas: Okey puede interactuar con algunos de los siguientes medicamentos; por lo tanto, si usted está tomando alguno de ellos debe consultar a su médico antes de iniciar el tratamiento con Okey:

- Medicamentos para el tratamiento del SIDA (Inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa): Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Efavirenz, Nevirapina.
- Medicamentos Inmunosupresores: Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus.
- Medicamentos para el tratamiento del cáncer: Metotrexate, Vinblastina, Vincristina, etc.
- Anticoagulantes: Warfarina.
- Anticonceptivos orales (se recomienda el uso de un anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento).
- Anticonvulsivantes (Antiepilépticos): Lamotrigina, Carbamazepina, Fenitoina, Fenobarbital.
- Antidepresivos: Amitriptilina, Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamina, Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Venlafaxina, Nefazodona y Trazodona.
- Digitalicos: Digoxina, Difitoxina.
- Antimigrañosos: Sumatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan.
- Otros medicamentos: Teofilina, Litio, Tramadol, Bupirona.
- Okey debe suspenderse desde 5 días antes de cualquier intervención quirúrgica.

Posología: Administrar una tableta recubierta 2 a 3 veces al día, durante un periodo de 4 a 6 semanas. Las tabletas recubiertas pueden tomarse con o sin alimentos. Los mejores beneficios se obtienen después de dos semanas de administración continua.

Condición de venta: Sin fórmula facultativa.

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

3.1.8 MODIFICACIÓN DE FORMULACIÓN

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.9.1 TEMPRA® Jarabe TEMPRA® Gotas

Expediente : 33656 / 33657
 Radicado : 2016091375 / 2016091382
 Fecha : 13/07/2016
 Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:
 Cada 100mL contiene 3.2 g de acetaminofén (Paracetamol)
 Cada mL contiene 100mg de acetaminofén (Paracetamol)

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o para-clorhidrato de propacetamol (profármaco de acetaminofén) o cualquiera de los excipientes, insuficiencia hepatocelular severa o enfermedad hepática activa descompensada.

Precauciones y advertencias:
 Con el fin de evitar el riesgo de sobredosis, verificar que otras medicinas administradas (incluso los medicamentos con fórmula médica y de venta libre) no contengan acetaminofén.

La administración de dosis de acetaminofén mayores a aquellas recomendadas trae consigo el riesgo de daño hepático muy serio. Los síntomas clínicos de daño hepático se observan usualmente primero después de 1 a 2 días tras la sobredosis de acetaminofén. Los síntomas de daño hepático máximo usualmente se observa

después de 3 a 4 días. El tratamiento con el antídoto debe administrarse lo más pronto posible

Acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves como pustolosis exantemática aguda generalizada (peag), síndrome de steven johnson (ssj) y necrosis epidemológica toxica (net), que puede ser fatal. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos de reacciones graves de la piel, y el uso de la droga debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Acetaminofén debe utilizarse con precaución en casos de:

- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina 30 ml/min)
- Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (g6pd) (puede conducir anemia hemolítica)
- Alcoholismo crónico, ingesta de alcohol excesiva (3 o más bebidas alcoholicas cada día)
- Anorexia, bulimia o caquexia; desnutrición crónica (baja reserva de glutatión hepático).
- Deshidratación, hipovolemia

Embarazo y lactancia:

La experiencia clínica del uso de acetaminofén durante el embarazo y lactancia es limitada.

Embarazo:

Los datos epidemiológicos del uso de dosis terapéuticas orales de acetaminofén no indican efectos no deseados en las mujeres embarazadas o en la salud del feto o infante recién nacido.

Los estudios reproductivos con acetaminofén oral no mostraron ninguna malformación o efectos feto tóxicos. Los datos prospectivos en mujeres embarazadas expuestas a las sobredosis de paracetamol no mostraron un aumento en el riesgo de malformaciones.

No obstante acetaminofén solo debe utilizarse durante el embarazo después de una evaluación cuidadosa del riesgo- beneficio. En pacientes embarazadas, se tiene que observar estrictamente la posología y duración recomendada.

Lactancia:

Después de la administración oral, acetaminofén se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se ha informado de erupción cutánea en infantes lactantes, sin embargo acetaminofén se considera compatible con la lactancia. No obstante, se

considera compatible con la lactancia. No obstante, se debe tener cuidado cuando se administra acetaminofén oral a mujeres que están dando de lactar.

En el ítem de interacción con otros productos médicos y otras formas de interacción, efecto de acetaminofen, efecto de acetaminofen en otros fármacos. Adicionar:

El acetaminofén oral puede aumentar la posibilidad de efectos no deseados con otros fármacos.

Anticoagulantes: el uso de concomitante de acetaminofén con cumarinas incluyendo wafarina puede conducir a ligeras variaciones de los valores de inr. Durante este periodo de uso concomitante y por una semana después de discontinuar el tratamiento de acetaminofén.

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 posología.
- Información para prescribir CCDS versión de 15 de enero de 2014

Nueva dosificación:

Nueva Posología:

La dosis debe ser determinada por el peso del paciente. Los rangos de edad aproximados en relación al peso se dan únicamente como guía. Para evitar el riesgo de sobredosis de aproximadas en relación al peso se dan únicamente como guía. Para evitar el riesgo de sobredosis, comprobar que otros medicamentos (incluyendo medicamentos con y sin receta médica) no contienen acetaminofén.

Tempra (Acetaminofén oral) debe administrarse como 10 a 15 mg/ kg/dosis, cada 6 a 8 horas, hasta una dosis diaria total máxima de 60 mg/kg/día. La dosis diaria máxima no debe exceder 3 gramos.

Dosis recomendada:

Tempra 160 mg / 5 mL (32 mg / mL)

Atención: utilice únicamente el dispositivo de dosificación adjunta (copia) diseñado específicamente para uso con este producto. No utilice ningún otro tipo de dosificador.

Peso (kg)	Edad aproximada* (años)	Acetaminofén por dosis (mg)	Número de mL por dosis	Intervalo mínimo de dosificación (horas)	Dosis máxima diaria (mL)
< 11	< 2	Pregúntele a un médico			
11 - < 16	2 - < 3	160	5	6	20 (640 mg)
16 - < 22	3 - < 5	240	7.5	6	30 (960 mg)
22 - < 27	5 - < 8	320	10	6	40 (1280 mg)
27 - < 32	8 - < 11	400	12.5	6	50 (1600 mg)
32 - < 42	≥ 11	480	15	6	60 (1920 mg)

* Los rangos de edad aproximadas en relación al peso se dan únicamente como guía.

Tempra 100 mg/mL gotas concentradas

Atención: Utilice únicamente el dispositivo de dosificación adjunta (gotero) diseñado específicamente para uso con este producto. No utilice ningún otro tipo de dosificador.

Peso (kg)	Edad aproximada* (meses)	Acetaminofén por dosis (mg)	Número de mL por dosis	Intervalo mínimo de dosificación (horas)	Dosis máxima diaria (mL)
≤ 3	< 2	Pregúntele a un médico			
3 - < 4	2 - < 3	40	0.4	6	1.6 (160 mg)
4 - < 6	3 - < 4	60	0.6	6	2.4 (240 mg)
6 - < 7	4 - < 6	80	0.8	6	3.2 (320 mg)
7 - < 8	6 - < 12	100	1.0	6	4.0 (400 mg)
8 - < 10	12 - < 18	120	1.2	6	4.8 (480 mg)
10 - < 11	18 - < 24	140	1.4	6	5.6 (560 mg)
11 - < 12	24 - < 36	160	1.6	6	6.4 (640 mg)
≥ 12	≥ 36	Utilice una presentación oral alternativa			

* Los rangos de edad aproximadas en relación al peso se dan únicamente como guía.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse a la dosis máxima por toma según concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.9.7.

3.1.9.2 SEVOFLURANO

Expediente : 19975402

Radicado : 2016094740
 Fecha : 14/07/2016
 Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100 mL contiene 100 mL de Sevoflurano

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones: Anestésico general

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia, hipersensibilidad al medicamento o a otros agentes de inhalación halogenados. En caso de sospecha o evidencia de susceptibilidad genética de hipertermia maligna. La hipertensión y depresión respiratoria se incrementan en tanto la anestesia sea más profunda.

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 y posología.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCSI41120120412.
- Información para prescribir versión CCSI41120120412.
-

Nueva dosificación:

Dosis en la Insuficiencia Renal y Hepática

Debido a que la experiencia clínica en la administración de Sevoflurano USP a pacientes con insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dL) es limitada, no se ha establecido su seguridad en estos pacientes, Sevoflurano debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal y la función renal debe ser controlada después de la operación.

Debido al grado mínimo de metabolismo de Sevoflurano USP, no se anticipa que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Nuevas contraindicaciones:

Sevoflurano USP no debe usarse en pacientes en los cuales la anestesia general está contraindicada. Sevoflurano USP también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los anestésicos halogenados y en pacientes con sensibilidad conocida o genética a la hipertermia maligna.

La anestesia con Sevoflurano USP podría ocasionar un estado hipermetabólico del músculo esquelético en individuos susceptibles de mayor demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Sevoflurano USP sólo debe ser administrado por personas entrenadas y capacitadas en la administración de la anestesia general y que utilicen un vaporizador calibrado específicamente para usarse con Sevoflurano USP y reservado para esta aplicación. Debe haber una disponibilidad inmediata de equipo para mantener las vías respiratorias, ventilación artificial, oxígeno enriquecido y reanimación circulatoria. La hipotensión y la depresión respiratoria aumentan con la profundidad de la anestesia.

Aunque los datos de los estudios clínicos controlados con el uso de velocidades de flujo bajo son limitados, las conclusiones extraídas de los estudios con pacientes y animales sugieren que existe un potencial de lesión renal, que se presume es debido a Compuesto A. Estudios en animales y humanos demuestran que el sevoflurano, USP administrado durante más de 2 CAM•horas y a flujo de gas fresco de <2 L / min se pueden asociar con proteinuria y glucosuria.

Si bien no se ha establecido un nivel de exposición al Compuesto A al cual se podría esperar que se produzca nefrotoxicidad clínica, es prudente tener en cuenta todos los factores que conducen a la exposición al Compuesto A en los seres humanos, especialmente la duración de la exposición al anestésico, velocidad de flujo de gas fresco, y concentración de sevoflurano, USP. Durante la anestesia con sevoflurano USP, el médico debe ajustar la concentración inspirada y la tasa de flujo de gas fresco para minimizar la exposición al compuesto A. Para minimizar la exposición al Compuesto A, el sevoflurano USP no debe exceder de 2 CAM•horas a flujos de 1 a <2 L / min. No se recomiendan las tasas de flujo de gas fresco <1 L / min.

Al igual que otros anestésicos inhalados, Sevoflurano USP puede reaccionar con absorbentes de dióxido de carbono (CO₂) deshidratados como reacción de degradación. Los informes de casos sugieren que la cal con hidróxido de bario y la cal sodada se deshidratan cuando se aplican altos flujos de gases frescos a la caja de absorbente de CO₂ durante varias horas o días. Si un médico sospecha que el absorbente de CO₂ pudo haberse deshidratado, éste debe cambiarse antes de la administración de Sevoflurano USP.

En muchos absorbentes, el indicador de color no siempre cambia con la desecación, por lo tanto, la falta de cambio de color significativo no debe tomarse como una garantía

de una hidratación adecuada. Los absorbentes de CO₂ deben ser reemplazados de forma rutinaria, independientemente del estado del indicador de color.

En los pacientes que padecen una cardiopatía coronaria, es importante preservar la hemodinámica normal para evitar una isquemia del miocardio.

Durante el mantenimiento de la anestesia, el aumento de la concentración de Sevoflurano USP produce una disminución de la presión arterial que es dependiente de la dosis. Una excesiva disminución de la presión arterial puede estar relacionada a la profundidad de la anestesia y en esas circunstancias debe ser corregida mediante la disminución de la concentración inspirada de Sevoflurano USP.

La recuperación de la anestesia general debe ser monitoreada cuidadosamente antes de trasladar al paciente a la sala de recuperación.

En pacientes neuroquirúrgicos con riesgo de elevación de la Presión Intracraneana (PIC), Sevoflurano USP debe ser administrado con precaución en conjunción con maniobras reductoras de PIC, tales como la hiperventilación del paciente.

No se ha investigado a fondo el uso de Sevoflurano USP en pacientes hipovolémicos, hipotensos y debilitados. Al igual que con otros anestésicos inhalados potentes, se recomienda utilizar una menor concentración en estos pacientes.

Se ha demostrado que Sevoflurano USP es un factor desencadenante potencial de hipertermia maligna. Si ocurre inesperadamente hipertermia maligna, suspender al agente desencadenante (el dantroleno sódico está indicado para revertir dicha hipertermia).

Se han recibido informes de prolongación del intervalo QT, asociados con torsades de pointes (mortales en casos excepcionales). Se debe tener precaución cuando se administre sevoflurano a pacientes susceptibles (p, ej. pacientes con síndrome de QT largo congénito o pacientes que toman medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT).

Hipertermia maligna

Sevoflurano puede inducir hipertermia maligna en individuos genéticamente susceptibles, como el caso de aquellos que tienen ciertas mutaciones heredadas en el receptor de rianodina. El síndrome clínico es señalado por la hipercapnia, y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y / o presión sanguínea inestable. Algunos de estos síntomas no específicos también pueden aparecer durante la anestesia ligera, hipoxia aguda, hipercapnia y la hipovolemia.

Se notificó un caso de hipertermia maligna en ensayos clínicos. Además, ha habido informes postcomercialización de hipertermia maligna. Algunos de estos casos han sido mortales.

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye la interrupción de agentes desencadenantes (por ejemplo, sevoflurano, USP), la administración de dantroleno sódico (para información adicional sobre el manejo del paciente, consulte la información de prescripción para la administración intravenosa de dantroleno sódico), y la aplicación de la terapia de apoyo.

La terapia de apoyo puede incluir esfuerzos para restaurar la temperatura corporal, soporte circulatorio y respiratorio, como sea necesario, y el manejo de las anomalías en electrolitos-fluido-ácido-base. Posteriormente puede presentarse, y el flujo de la orina debe ser vigilado y sostenido si es posible.

Hiperpotasemia perioperatoria

El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado con raros aumentos en los niveles de potasio en suero que han dado lugar a arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio. Los pacientes con enfermedades neuromusculares latentes o manifiestas, en particular la distrofia muscular de Duchenne, parecen ser los más vulnerables. El uso concomitante de succinilcolina se ha asociado con la mayoría (pero no todos) de estos casos. Estos pacientes también experimentaron elevaciones significativas en los niveles de la creatina quinasa en suero y, en algunos casos, los cambios en la orina consistentes con mioglobinuria.

A pesar de la similitud con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Se recomienda la intervención temprana y agresiva para el tratamiento de la hiperpotasemia y arritmias resistentes; también se recomienda la evaluación posterior de la enfermedad neuromuscular latente.

Precauciones

Durante el mantenimiento de la anestesia, el aumento de la concentración de sevoflurano, USP produce disminuciones dosis dependientes en la presión arterial. Debido a la insolubilidad del sevoflurano USP en la sangre, estos cambios hemodinámicos puede ocurrir más rápidamente que con otros anestésicos volátiles. Las disminuciones excesivas de la presión arterial o la depresión respiratoria pueden estar relacionadas con la profundidad de la anestesia y podrán corregirse disminuyendo la concentración inspirada de sevoflurano, USP.

Casos esporádicos de convulsiones se han reportado en asociación con el uso de sevoflurano.

La recuperación de la anestesia general debe evaluarse cuidadosamente antes de que el paciente reciba el alta de la unidad de cuidados post-anestesia.

CONCEPTO: Revisada la documentación la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación y posología.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión CCSI41120120412.**
- **Información para prescribir versión CCSI41120120412.**
-

Nueva dosificación:

Dosis en la Insuficiencia Renal y Hepática

Debido a que la experiencia clínica en la administración de Sevoflurano USP a pacientes con insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dL) es limitada, no se ha establecido su seguridad en estos pacientes, Sevoflurano debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal y la función renal debe ser controlada después de la operación.

Debido al grado mínimo de metabolismo de Sevoflurano USP, no se anticipa que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Nuevas contraindicaciones:

Sevoflurano USP no debe usarse en pacientes en los cuales la anestesia general está contraindicada. Sevoflurano USP también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los anestésicos halogenados y en pacientes con sensibilidad conocida o genética a la hipertermia maligna.

La anestesia con Sevoflurano USP podría ocasionar un estado hipermetabólico del músculo esquelético en individuos susceptibles de mayor demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias:

Sevoflurano USP sólo debe ser administrado por personas entrenadas y capacitadas en la administración de la anestesia general y que utilicen un vaporizador calibrado específicamente para usarse con Sevoflurano USP y reservado para esta aplicación. Debe haber una disponibilidad inmediata de equipo para mantener las vías respiratorias, ventilación artificial, oxígeno enriquecido y reanimación circulatoria. La hipotensión y la depresión respiratoria aumentan con la profundidad de la anestesia.

Aunque los datos de los estudios clínicos controlados con el uso de velocidades de flujo bajo son limitados, las conclusiones extraídas de los estudios con pacientes y animales sugieren que existe un potencial de lesión renal, que se presume es debido a Compuesto A. Estudios en animales y humanos demuestran que el sevoflurano, USP administrado durante más de 2 CAM•horas y a flujo de gas fresco de <2 L / min se pueden asociar con proteinuria y glucosuria.

Si bien no se ha establecido un nivel de exposición al Compuesto A al cual se podría esperar que se produzca nefrotoxicidad clínica, es prudente tener en cuenta todos los factores que conducen a la exposición al Compuesto A en los seres humanos, especialmente la duración de la exposición al anestésico, velocidad de flujo de gas fresco, y concentración de sevoflurano, USP. Durante la anestesia con sevoflurano USP, el médico debe ajustar la concentración inspirada y la tasa de flujo de gas fresco para minimizar la exposición al compuesto A. Para minimizar la exposición al Compuesto A, el sevoflurano USP no debe exceder de 2 CAM•horas a flujos de 1 a <2 L / min. No se recomiendan las tasas de flujo de gas fresco <1 L / min.

Al igual que otros anestésicos inhalados, Sevoflurano USP puede reaccionar con absorbentes de dióxido de carbono (CO₂) deshidratados como reacción de degradación. Los informes de casos sugieren que la cal con hidróxido de bario y la cal sodada se deshidratan cuando se aplican altos flujos de gases frescos a la caja de absorbente de CO₂ durante varias horas o días. Si un médico sospecha que el absorbente de CO₂ pudo haberse deshidratado, éste debe cambiarse antes de la administración de Sevoflurano USP.

En muchos absorbentes, el indicador de color no siempre cambia con la desecación, por lo tanto, la falta de cambio de color significativo no debe tomarse como una garantía de una hidratación adecuada. Los absorbentes de CO₂ deben ser reemplazados de forma rutinaria, independientemente del estado del indicador de color.

En los pacientes que padecen una cardiopatía coronaria, es importante preservar la hemodinámica normal para evitar una isquemia del miocardio.

Durante el mantenimiento de la anestesia, el aumento de la concentración de Sevoflurano USP produce una disminución de la presión arterial que es dependiente de la dosis. Una excesiva disminución de la presión arterial puede estar relacionada a la profundidad de la anestesia y en esas circunstancias debe ser corregida mediante la disminución de la concentración inspirada de Sevoflurano USP.

La recuperación de la anestesia general debe ser monitoreada cuidadosamente antes de trasladar al paciente a la sala de recuperación.

En pacientes neuroquirúrgicos con riesgo de elevación de la Presión Intracraneana (PIC), Sevoflurano USP debe ser administrado con precaución en conjunción con maniobras reductoras de PIC, tales como la hiperventilación del paciente.

No se ha investigado a fondo el uso de Sevoflurano USP en pacientes hipovolémicos, hipotensos y debilitados. Al igual que con otros anestésicos inhalados potentes, se recomienda utilizar una menor concentración en estos pacientes.

Se ha demostrado que Sevoflurano USP es un factor desencadenante potencial de hipertermia maligna. Si ocurre inesperadamente hipertermia maligna, suspender al agente desencadenante (el dantroleno sódico está indicado para revertir dicha hipertermia).

Se han recibido informes de prolongación del intervalo QT, asociados con torsades de pointes (mortales en casos excepcionales). Se debe tener precaución cuando se administre sevoflurano a pacientes susceptibles (p, ej. pacientes con síndrome de QT largo congénito o pacientes que toman medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT).

Hipertermia maligna

Sevoflurano puede inducir hipertermia maligna en individuos genéticamente susceptibles, como el caso de aquellos que tienen ciertas mutaciones heredadas en el receptor de rianodina. El síndrome clínico es señalado por la hipercapnia, y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y / o presión sanguínea inestable. Algunos de estos síntomas no específicos también pueden aparecer durante la anestesia ligera, hipoxia aguda, hipercapnia y la hipovolemia.

Se notificó un caso de hipertermia maligna en ensayos clínicos. Además, ha habido informes postcomercialización de hipertermia maligna. Algunos de estos casos han sido mortales.

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye la interrupción de agentes desencadenantes (por ejemplo, sevoflurano, USP), la administración de dantroleno sódico (para información adicional sobre el manejo del paciente, consulte la información de prescripción para la administración intravenosa de dantroleno sódico), y la aplicación de la terapia de apoyo.

La terapia de apoyo puede incluir esfuerzos para restaurar la temperatura corporal, soporte circulatorio y respiratorio, como sea necesario, y el manejo de las anomalías en electrolitos-fluido-ácido-base. Posteriormente puede presentarse, y el flujo de la orina debe ser vigilado y sostenido si es posible.

Hiperpotasemia perioperatoria

El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado con raros aumentos en los niveles de potasio en suero que han dado lugar a arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio. Los pacientes con enfermedades neuromusculares latentes o manifiestas, en particular la distrofia muscular de Duchenne, parecen ser los más vulnerables. El uso concomitante de succinilcolina se ha asociado con la mayoría (pero no todos) de estos casos. Estos pacientes también experimentaron elevaciones significativas en los niveles de la creatina quinasa en suero y, en algunos casos, los cambios en la orina consistentes con mioglobinuria.

A pesar de la similitud con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Se recomienda la intervención temprana y agresiva para el tratamiento de la hiperpotasemia y arritmias resistentes; también se recomienda la evaluación posterior de la enfermedad neuromuscular latente.

Precauciones:

Durante el mantenimiento de la anestesia, el aumento de la concentración de sevoflurano, USP produce disminuciones dosis dependientes en la presión arterial. Debido a la insolubilidad del sevoflurano USP en la sangre, estos cambios hemodinámicos puede ocurrir más rápidamente que con otros anestésicos volátiles. Las disminuciones excesivas de la presión arterial o la depresión respiratoria pueden estar relacionadas con la profundidad de la anestesia y podrán corregirse disminuyendo la concentración inspirada de sevoflurano, USP.

Casos esporádicos de convulsiones se han reportado en asociación con el uso de sevoflurano.

La recuperación de la anestesia general debe evaluarse cuidadosamente antes de que el paciente reciba el alta de la unidad de cuidados post-anestesia.

3.1.9.3 ACETAMINOFÉN CON CAFEÍNA TABLETAS

Expediente : 19908960
 Radicado : 2016085277
 Fecha : 24/06/2016
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Acetaminofén + 65mg de Cafeína Anhidra.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: No use el producto si usted es alérgico al acetaminofén o a los otros ingredientes del producto. Consulte a su médico si tiene problemas en el hígado o en el riñón. Consulte al médico si los síntomas no mejoran.

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 posología.
- Información para prescribir versión GLU V 4 - LRC-22-Nov-2013, Revisión Agosto 2014

Nueva posología:

Niños mayores de 12 años y adultos: 1 tableta de acetaminofén-cafeína cada 8 horas.

La dosis oral usual es de 500 mg de acetaminofén cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 3 g diarios.

La dosis de acetaminofén está determinada principalmente por el peso corporal del paciente y no debe exceder de 3 g. al día. 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.

Niños menores de 12 años: No se recomienda.

CONCEPTO: Revisada la documentación la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de posología.**
- **Información para prescribir versión GLU V 4 - LRC-22-Nov-2013, Revisión Agosto 2014**

Nueva posología:

Niños mayores de 12 años y adultos: 1 tableta de acetaminofén-cafeína cada 8 horas.

La dosis oral usual es de 500 mg de acetaminofén cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 3 g diarios.

La dosis de acetaminofén está determinada principalmente por el peso corporal del paciente y no debe exceder de 3 g. al día. 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.

Niños menores de 12 años: No se recomienda.

3.1.9.6 DOLEX® DURA+ TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 19977884
 Radicado : 2015155770 / 2016079056
 Fecha : 14/06/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 665mg de Acetaminofén.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. La dosis máxima al día no puede exceder 4 g. precauciones y advertencias: en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños. nota: el

ítem de la dosis máxima al día no puede exceder 4 g hace parte integral de la dosis y modo de uso.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005397 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 05 (Junio de 2016) GDSV4.0.
- Información para el consumidor versión 05 (Junio de 2016) GDSV4.0.

Nueva dosificación:

Dosis y administración (información para prescribir)

- Vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
 - 2 Tabletas tomadas cada 6 a 8 horas según sea requerido, hasta un máximo de 4 tabletas por día.
- La dosis máxima diaria es de 3000 mg de acetaminofén distribuidos en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 6 horas
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Puede ser tomado con o sin comida.
- Esta tableta no debe morderse o chuparse ya que se pueden destruir las propiedades de liberación sostenida de la tableta.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda

Dosis y administración (información para consumidor)

Vía oral. Adultos (incluyendo tercera edad) y niños de 12 años en adelante: 2 tabletas cada 6-8 horas, según sea requerido. No tomar más de 4 tabletas (3000 mg de acetaminofén) al día. No exceder la dosis recomendada. Usar siempre la dosis efectiva más baja para aliviar los síntomas. No tomar con una frecuencia mayor de una dosis

cada 6 horas. No chupar o masticar la tableta. Niños menores de 12 años: no se recomienda.

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones y advertencias
(Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Precauciones y advertencias

(Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si: -tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto si presenta alguna de estas situaciones o limitar la cantidad de acetaminofén que consuma) -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

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.

3.1.10. NUEVA PRESENTACIÓN

3.1.11. NUEVA VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. TAMSULOSINA XR 0,4mg

Expediente : 20111463
 Radicado : 2016086672
 Fecha : 28/06/2016
 Interesado : Procaps S.A.
 Fabricante : Macleods pharmaceuticals Limited

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 0.4mg de Tamsulosina Clorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a otros componentes del producto. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática severa. No se debe administrar junto con inhibidores potentes del CYP3a4, por ejemplo, ketoconazol.

Advertencias:

Durante el tratamiento con Tamsulosina 0.4 mg, al igual que con otros bloqueantes alfa-1, se puede presentar una reducción en la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento, lo que en casos muy raros puede llevar al síncope. A los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, vértigo, sensación de inestabilidad) es conveniente que el paciente se siente o acueste hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Antes de iniciar el tratamiento con Tamsulosina 0,4 mg se debe examinar al paciente para excluir la presencia de otras condiciones que pueden causar los mismos síntomas

que la hiperplasia prostática benigna. Se debe realizar un examen digital rectal y, en caso necesario, determinación del antígeno específico de próstata (PSA) antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. Se debe encarar con precaución este tratamiento en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de < 10 ml/min) ya que no se ha estudiado en estos pacientes. En algunos casos en pacientes tratados con tamsulosina se ha observado el síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS [Intraoperative Floppy Iris Syndrome]: variante del síndrome de pupila pequeña) durante cirugía de cataratas y glaucoma. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicación ocular durante la cirugía y posteriormente. La interrupción del tratamiento durante 1-2 semanas previas a la cirugía de cataratas o glaucoma se considera beneficiosa, pero el beneficio aún no se ha determinado. También se ha informado la presencia de IFIS en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con tamsulosina mucho antes de la cirugía. No se recomienda el comienzo del tratamiento con tamsulosina en pacientes que van a someterse a una cirugía de cataratas o glaucoma. Durante la evaluación prequirúrgica los cirujanos y los equipos de oftalmólogos deben analizar si los pacientes programados para esa cirugía están o estuvieron en tratamiento con tamsulosina con el objeto de tomar las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía. Se debe tener prudencia al combinar clorhidrato de tamsulosina con los inhibidores moderados del CyP3A4, como eritromicina

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio clínico y perfiles de disolución para el producto de la referencia.

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

3.2.2 CAPECITABINA

Expediente : 20104149
 Radicado : 2015171611 / 2016088918
 Fecha : 01/07/2016
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de mama asociado al docetaxel, después de fallo terapéutico de la quimioterapia con antraciclina.

Esta también indicado como monoterapia en pacientes con quimioterapia para cáncer metastásico de seno resistentes a paclitaxel y un régimen que contenga antraciclina, o resistentes al paclitaxel y en quienes adicionalmente la terapia posterior con antraciclinas no está indicada, p ej: pacientes que han recibido dosis acumuladas de 400 mg/m² de de doxorubicina o equivalentes de doxorubicina. La resistencia se define como la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con o sin respuesta inicial y/o recaída dentro de los 6 meses posteriores a finalizar el tratamiento adyuvante con regímenes que contengan antraciclinas.

Cáncer de colon:

Capecitabina está indicada como agente único para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon que han sido sometidos a resección completa del tumor primario, cuando se prefiere el tratamiento con la terapia con fluoropirimidinas sola. La capecitabina no fue inferior al 5-fluorouracilo y la leucovorina (5-FU / LV) para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

La capecitabina se indica como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico, cuando se prefiere el tratamiento con la terapia con fluoropirimidinas sola. La quimioterapia de combinación ha demostrado beneficio de la supervivencia en comparación con 5-FU / LV solo. No se ha demostrado un beneficio en la supervivencia con capecitabina en monoterapia cuando se compara frente al régimen 5-FU / LV. El uso de capecitabina en lugar de 5-FU / LV en combinación, no se ha estudiado de manera adecuada para asegurar la seguridad o la ventaja de supervivencia

Contraindicaciones: Pacientes con insuficiencia renal severa, depuración de creatinina < de 30 mL/min. Hipersensibilidad conocida a capecitabina o alguno de los componentes de la formulación. Antecedentes de hipersensibilidad al 5-FU.

Advertencias: Coagulopatías, diarrea, cardiotoxicidad, deficiencia de dehidrogenasa dihidropirimidina, deshidratación y falla renal, embarazo, toxicidad dermatológica y mucocutánea, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia, la capecitabina en combinación con el docetaxel tiene el potencial de producir un grado de neutropenia del 68%, trombocitopenia de un 2.8%, y 9.6 de anemia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005646 emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.2.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los perfiles de disolución para el producto de la referencia.

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

3.2.3 DABIGATRAN CÁPSULA

Expediente : 20103350
 Radicado : 2015166036 / 2016091881
 Fecha : 08/07/2016
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene Dabigatran Etxilato mesilato equivalente a Dabigatran 150mg
 Cada cápsula contiene Dabigatran Etxilato mesilato equivalente a Dabigatran 110mg
 Cada cápsula contiene Dabigatran Etxilato mesilato equivalente a Dabigatran 75mg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura.

Indicaciones: Prevención del accidente cerebro vascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda. Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Contraindicaciones:

1. Hipersensibilidad conocida al Dabigatran o a alguno de los excipientes del producto.
2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con inhibidores fuertes de la glicoproteína P, por ejemplo: ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.
8. Combinación con otros anticoagulante incluyendo:
 Heparina no fraccionada, excepto a dosis usadas para mantener un catéter arterial o venoso central abierto.

- Heparinas de bajo peso molecular como enoxaparina y dalteparina
- Derivados de heparina
- Agentes antitrombóticos
- Anticoagulantes orales como warfarina, excepto en circunstancias como el cambio de terapia desde o hacia Dabigatran Etxilato.
- 9. Pacientes con prótesis de válvula cardiaca que requiera anticoagulación debido al estado de la válvula misma

Advertencias: Insuficiencia hepática: Los pacientes con elevación de enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron de los ensayos clínicos controlados que investigan la prevención del TEV siguientes a la cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.

No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y por lo tanto no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población.

Riesgo hemorrágico: El dabigatrán etexilato se debe utilizar con precaución en condiciones con un aumento del riesgo de hemorragia y en situaciones con el uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia mediante la inhibición de la agregación plaquetaria. El sangrado puede ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con dabigatrán etexilato. Una caída inexplicable en la hemoglobina y / o hematocrito o la presión sanguínea debe conducir a la búsqueda de un sitio de la hemorragia.

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica, que puede resultar en un aumento del riesgo de hemorragia.

El uso de ácido acetilsalicílico (ASA), clopidogrel o cualquier fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), así como la presencia de esofagitis, gastritis o aumento del reflujo gastroesofágico incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado puede ser mayor en los pacientes tratados concomitantemente con la administración de inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina serotonina. Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante todo el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan los factores de riesgo.

La presencia de lesiones, condiciones, procedimientos y / o tratamiento farmacológico (como AINE, antiagregantes plaquetarios, que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor y requiere una evaluación beneficio -riesgo. Dabigatrán etexilato se debe dar solamente si los beneficios superan los riesgos de sangrado

Dabigatrán etexilato no requiere en general, una monitorización anticoagulante de rutina. Sin embargo, la medición de la anticoagulación relacionada con el dabigatran puede ser útil para evitar la excesiva exposición en presencia de factores de riesgo adicionales.

Los pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda deben discontinuar el dabigatrán etexilato.

No hay suficientes datos disponibles en pacientes con peso corporal inferior a 50 kg.

Cuando se producen sangrados severos el tratamiento debe interrumpirse y se debe investigar la razón de la hemorragia

Los medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia no deben administrarse concomitante o se deben administrar con precaución al usar dabigatrán etexilato.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005799 emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.2.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos, perfiles de disolución y estudios de Bioequivalencia del producto Dabigatran Cápsulas versus el producto de referencia Pradaxa Cápsulas en las concentraciones por 150, 110 y 75mg.

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

3.2.4 TACROLIMUS 5.0 mg

Expediente : 20103299
 Radicado : 2015165605 / 2016091377
 Fecha : 07/07/2016
 Interesado : Veros Health S.A.S.
 Fabricante : Panacea Biotec Ltd

Composición: Cada Cápsula contiene 5.11mg de Tacrolimus monohidrato equivalente a 5mg de Tacrolimus.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tacrolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, de hígado y corazón.

Tratamiento de rechazo de transplante resistente al tratamiento con otros inmunosupresores

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tacrolimus [FDA / Astellas Pharma EE.UU. 2006].

Una lista completa de contraindicaciones para tacrolimus sistémico y tópico en los adultos y los niños se publica en la sección "Contraindicaciones / Precauciones" en [Clinical Pharmacology 2008] de la siguiente manera:

- Lactancia materna
- Exposición ocular
- Hipersensibilidad a aceite de ricino polioxetilado
- Broncoespasmo agudo
- Pacientes negros
- Enfermedad cardíaca
- Cardiomiopatía
- Niños.
- Diabetes mellitus.
- Desequilibrio electrolítico.
- Dermatitis exfoliativa
- Infección micótica
- Insuficiencia cardíaca
- Enfermedad hepática
- La infección por herpes
- Hiperglucemia.
- Hiperpotasemia
- Hipertensión
- Hipotensión
- Ictiosis
- Inmunosupresión
- Bebés
- Infección
- La administración intravenosa
- Linfoma
- Mononucleosis
- Enfermedad neoplásica
- Vendaje oclusivo
- Oliguria
- Embarazo
- Prolongación del intervalo QT
- Enfermedad renal
- Insuficiencia renal

- Insuficiencia renal
- Trastorno de convulsiones
- Convulsiones
- Cáncer de piel
- La exposición al sol (UV)
- Vacunación
- Varicela
- Infección viral

Advertencias: Las advertencias más importantes para el uso sistémico de tacrolimus pueden ser compiladas de la siguiente manera:

Aumento de la susceptibilidad a la infección puede ocurrir con el uso ya sea sistémica o tópica. Infecciones bacterianas, virales, por protozoos y por hongos se producen habitualmente durante la terapia inmunosupresora y puede ser fatal. La reactivación de una infección viral latente, especialmente infección por herpes, puede ocurrir con la terapia inmunosupresora. El tratamiento con tacrolimus tópico puede ser asociado con un mayor riesgo de infección por varicela zoster (varicela o herpes) e infección de herpes simple. En la presencia de estas infecciones, el equilibrio de los riesgos y beneficios asociados con el tratamiento con tacrolimus tópico debe ser evaluado. Los pacientes deben ser instruidos para reportar signos de infección con prontitud. Sólo médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y el trasplante de órganos deben utilizar tacrolimus sistémico, y el médico responsable de la terapia de mantenimiento debe tener completa información necesaria para el seguimiento del paciente. Los pacientes que inician el tratamiento con tacrolimus sistémico deben estar en centros equipados y dotados de laboratorio adecuado y servicios médicos de apoyo [Farmacología Clínica 2008].

La inmunosupresión por la utilización de tacrolimus (sistémica o tópica) puede tener una influencia sobre el posible desarrollo de enfermedades neoplásicas, especialmente cáncer de piel, linfoma, u otros trastornos linfoproliferativos. Casos raros de tumores malignos (por ejemplo, la piel y linfoma) se han reportado, pero la relación causal no ha sido establecida.

El tratamiento con tacrolimus sistémico está asociado con nefrotoxicidad significativa. Los pacientes con enfermedad renal preexistente o insuficiencia renal deben ser vigilados cuidadosamente por un mayor deterioro de la función renal mientras reciben tacrolimus. En los pacientes con trasplante renal, el tratamiento con tacrolimus se debe retrasar hasta 48 horas o más en pacientes con oliguria postoperatoria o insuficiencia renal (es decir, la creatinina sérica ≥ 4 mg / dl). Supervise cuidadosamente a estos pacientes; dosis de tacrolimus inferiores pueden estar justificadas. En los pacientes que desarrollan insuficiencia renal mientras reciben tacrolimus, la evaluación ecocardiográfica debe ser considerada. Evitar el uso concomitante de fármacos

nefrotóxicos, especialmente ciclosporina. Niveles en sangre total de tacrolimus deben ser monitoreados con frecuencia en estos pacientes [Farmacología Clínica 2008].

Los pacientes con enfermedad hepática o deterioro y los que reciben otros medicamentos que pueden afectar al metabolismo de tacrolimus tienen riesgo de toxicidad por tacrolimus. En pacientes con disfunción hepática grave (puntaje Pugh > 10), el aclaramiento medio de tacrolimus es sustancialmente menor, con independencia de la vía de administración, en comparación con los voluntarios sanos o pacientes con disfunción hepática leve (media Pugh 6.2). El uso de tacrolimus en pacientes con trasplante de hígado que sufren insuficiencia hepática después del trasplante puede estar asociada con un mayor riesgo de padecer insuficiencia renal relacionada con los altos niveles sanguíneos de tacrolimus.

Tacrolimus sistémico debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión preexistente. El tratamiento con tacrolimus se asocia con hipertensión leve o moderada, pero también puede causar hipertensión grave. El tratamiento antihipertensivo puede ser requerido. Diuréticos ahorradores de potasio se debe evitar ya que tacrolimus puede causar hiperpotasemia. Además, usar bloqueadores de canal de calcio cautelosamente porque algunos pueden interferir con el metabolismo de tacrolimus. Para evitar el desequilibrio electrolítico, el potasio sérico, así como otros electrolitos séricos deben ser monitoreados durante el tratamiento con tacrolimus.

Utilice tacrolimus sistémico con precaución en pacientes con miocardiopatía preexistente u otra enfermedad cardíaca asociada con la disfunción ventricular izquierda (por ejemplo, insuficiencia cardíaca). Hipertrofia miocárdica inducida por Tacrolimus ha sido reportado en bebés, niños y adultos, y que parece ser reversible en la mayoría de los casos después de la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia. En los pacientes que desarrollan insuficiencia renal o manifestaciones clínicas de disfunción ventricular mientras reciben tacrolimus, la evaluación ecocardiográfica debe ser considerado. Si se diagnostica la hipertrofia miocárdica, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión del tacrolimus. Aunque la causalidad no ha sido establecida, se ha informado de algunos reportes de casos de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes durante el tratamiento con tacrolimus [4049] [4050]. Hasta que se disponga de más datos, utilice tacrolimus con precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, el síndrome de QT largo congénito).

Los niveles altos de tacrolimus se asocian con la neurotoxicidad incluyendo convulsiones. Tacrolimus en todos los niveles en sangre deben ser controlados cuidadosamente en pacientes con un trastorno convulsivo, especialmente en pacientes con disfunción renal o hepática concurrente

Diabetes mellitus postrasplante dependiente de insulina ha sido reportada en pacientes con trasplante renal tratados con tacrolimus. Los pacientes negros e hispanos con postrasplante renal estaban en un mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus postrasplante. El riesgo de desarrollo de diabetes mellitus postrasplante se incrementó con el aumento de las concentraciones valle en sangre de tacrolimus y el aumento de las dosis de corticosteroides. Los pacientes con hiperglucemia preexistente pueden requerir alteraciones en la terapia hipoglucemiante [Clinical Pharmacology 2008].

Tacrolimus se clasifica como categoría C de riesgo de embarazo de FDA. Tacrolimus atraviesa la placenta y pasa a la leche materna. Estudios adecuados en mujeres embarazadas no se han llevado a cabo, pero el uso de tacrolimus durante el embarazo se ha asociado con hiperpotasemia neonatal y disfunción renal. La experiencia con tacrolimus tópico en las mujeres embarazadas es muy limitada para permitir la evaluación de la seguridad de su uso durante el embarazo. Tacrolimus debe utilizarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario. La lactancia debe interrumpirse mientras que los pacientes están recibiendo tacrolimus.

Los pacientes que reciben las vacunaciones durante el tratamiento inmunosupresor o en las 2 semanas antes de comenzar la terapia sistémica se deben considerar no inmunizados y deben ser revacunados al menos 3 meses después de suspender el tratamiento. Aquellos sometidos a terapia inmunosupresora no se deben exponer a otras personas que han recibido recientemente la vacuna antipoliomielítica oral. La vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola no está contraindicada para los contactos cercanos de pacientes inmunocomprometidos, incluyendo profesionales de la salud. Inmunoprofilaxis pasiva con inmunoglobulinas puede estar indicada para personas inmunocomprometidas en lugar de o además de la vacunación. Cuando se expone a una enfermedad prevenible por vacunación, como el sarampión, los niños severamente inmunocomprometidos deben ser considerados susceptibles, independientemente de su historial de vacunación

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005804 emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.2.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios de bioequivalencia para Tacrolimus 5.0 mg cápsulas y Evaluación del inserto.

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

3.2.5. BESTDOL®

Expediente : 20097575
 Radicado : 2015109460
 Fecha : 24/08/2015
 Interesado : Laboratorios Best S.A.

Composición: Diclofenaco dietilamonio equivalente a 1 g diclofenaco sodico

Forma farmacéutica: Gel tópico.

Indicaciones: coadyuvante en el tratamiento de inflamaciones de origen traumático, formas localizadas de traumatismo extraarticular y afecciones reumáticas.

Contraindicaciones y Advertencias: Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes. Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica que puede incluir síntomas como: erupciones en la piel como ampollas o urticaria, inflamación en la cara o lengua, ataque asmático, o rinitis aguda después de utilizar diclofenaco o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (aine)/analgésico como ácido acetilsalicílico o ibuprofeno.

Precauciones y advertencias: aplicar bestdol® solamente sobre la piel intacta; evite la aplicación sobre la piel irritada, heridas abiertas o membranas mucosas. Así mismo evite la aplicación en los ojos o cerca de los mismos. Si esto ocurre, lavar con abundante agua y consultar con el médico. Bestdol® se puede utilizar con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético. Bestdol® no debe ser ingerido. La formulación contiene propilenglicol y benzilbenzoato, los cuales pueden causar irritación en la piel en algunas personas.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la aprobación del Test de Penetrabilidad Dérmica (AINE), para el producto de la referencia.

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

3.2.6 TIROXIN 75 mcg TABLETAS

Expediente : 19953972
 Radicado : 2015157089
 Fecha : 25/11/2015
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 75mg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en enfermedad cardiaca, hipertensión y en pacientes ancianos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos Tiroxin 75 mcg Tabletas Vs Tiroxin 150 mcg Tabletas, con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto Tiroxin 75 mcg Tabletas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución presentados considerando que el estudio de bioequivalencia para la concentración de 150 mg no fue aceptado.

3.2.7 TIROXIN 50 mcg TABLETAS

Expediente : 19960116
 Radicado : 2015157849
 Fecha : 26/11/2015
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 0.50mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea.

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, hipersensibilidad a los componentes. Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento y en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Precauciones y advertencias: producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Se recomienda seguimiento clínico del paciente y determinar los niveles de t4 y TSH basal después de 6 semanas de iniciado el tratamiento. Administrar con precaución en hipertensión y en pacientes ancianos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos Tiroxin 50 mcg Tabletas Vs Tiroxin 150 mcg Tabletas, Con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto Tiroxin 50 mcg Tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución presentados considerando que el estudio de bioequivalencia para la concentración de 150 mg no fue aceptado.

3.2.8 TIROXIN 100 mcg TABLETAS

Expediente : 42722
 Radicado : 2015170504
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 105mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de hormona tiroidea

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Administrar con precaución a pacientes con enfermedad cardíaca, hipertensión y en pacientes ancianos, diabéticos o que estén recibiendo anticoagulantes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos TIROXIN 100 mcg Tabletas Vs TIROXIN 150 mcg Tabletas, Con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto TIROXIN 100 mcg Tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11.

3.2.9. METOPROLOL TARTRATO 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20086741

Radicado : 2014163521 / 2015059520 / 2015071664
 Fecha : 05/06/2015
 Fecha C.R. : 09/03/2016
 Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
 Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50 mg de metoprolol tartrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: El metoprolol es un betabloqueante cardioselectivo. Se ha descrito que no tiene actividad simpaticomimética intrínseca y que tiene una pequeña o nula actividad como estabilizador de membrana. Se emplea en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho, arritmias cardíacas, infarto del miocardio e insuficiencia cardíaca.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. También está contraindicado en pacientes con asma bronquial, broncoespasmo, acidosis metabólica, hipoglicemia, embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015004318, emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.7 en el sentido de allegar los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia:

- Se adjuntan los perfiles tanto del metoprolol tartrato 50mg tableta recubierta lote 3138073 (laboratorios La Sante) como del Betaloc 50mg tabletas recubiertas lote 34323 (Astrazeneca), donde se evidencia que para los dos medios (pH 4,5 y pH6, 8) el producto a los 30 minutos ha liberado más del 85% por lo tanto se considera de rápida disolución y no aplica el cálculo de F1 y F2.
- Se adjuntan los resultados de valoración tanto del metoprolol tartrato 50mg tabletas recubiertas lote 3138073 (Laboratorios La Sante) obteniéndose un valor de 101.5mg/tableta como del Betaloc 50mg tabletas recubiertas lote 34323 (Astrazeneca) obteniéndose un valor de 97.5mg/tableta, valores que se encuentran cercanos y dentro de especificación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución presentados considerando que el estudio de bioequivalencia para la concentración de 150 mg no fue aceptado.

3.2.10. EXEMESTANO

Expediente : 20099985
 Radicado : 2015132545 / 2016055955
 Fecha : 28/04/2016
 Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A
 Fabricante : EirGen Pharma

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25mg de Exemestano

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento de segunda línea de cáncer avanzado de seno en mujeres con estado posmenopáusico natural o inducido en el cual la enfermedad haya progresado después de la terapia antiestrogénica.

Tratamiento hormonal de tercera línea de cáncer de seno avanzado en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido cuya enfermedad haya progresado después de tratamientos con antiestrógenos ya sean con esteroides de la aromatasa o progestina.

Tratamiento coadyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente de estado desconocido o positivo a receptores estrogénicos, con el fin de reducir el riesgo de recidiva (distante y locorregional) y de cáncer contralateral.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas cuya enfermedad muestra avance después de tratamiento con tamoxifeno.

Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas

Contraindicaciones: Exemestano está contraindicado en Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Embarazo, lactancia. El medicamento no debe administrarse a mujeres en estado endocrino premenopáusico. No debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contengan estrógenos. Debe administrarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos metabolizados por citocromo P450.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016002768, emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de Bioequivalencia para el producto Exemestano 25 mg Tabletas Recubiertas: Estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, cruzado con 4 vías de réplica del Exemestano tabletas 25 mg (Eirgen Pharma Ltd) y Aromasin® tabletas 25

mg (Pharmacia Italia S.p.A) en sujetos sanos bajo condiciones de alimentación normocalórica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto exmestado 25 mg tabletas recubiertas fabricado por EirGen Pharma de Irlanda frente al producto de la referencia Aromasin de Pfizer.

3.2.11 IBUPROFENO 600 MG

Expediente : 20109150
 Radicado : 2016067399
 Fecha : 20/05/2016
 Interesado : Pfizer S.A.S
 Fabricante : Pfizer Canada INC

Composición: Cada comprimido oblongo bicapa contiene 600 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones: No ingerir este producto si usted presenta: úlcera péptica recurrente o activa; sangrado gastrointestinal (GI), enfermedad intestinal inflamatoria activa (como enfermedad de Crohn o colitis), pólipos nasales (inflamación interna de la nariz) o manifestaciones alérgicas tales como asma, anafilaxia (reacción alérgica severa y repentina, potencialmente mortal), urticaria, rinitis (congestión nasal o goteo nasal posiblemente debido a alergias), erupción cutánea u otros síntomas alérgicos, deshidratación (pérdida importante de fluidos) debida a vómitos, diarrea o escasa ingesta de líquidos, diagnóstico de hipertensión arterial severa o padecimiento de arteriopatía coronaria severa; hepatopatía o nefropatía severa; lupus eritematoso sistémico o si está embarazada o lactando; si está consumiendo ácido acetilsalicílico (ASA) o cualquier otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), lo que incluye cualquier otro producto con ibuprofeno; si presenta o ha presentado alergia/hipersensibilidad a ASA, ibuprofeno, otros salicilatos, u otros medicamentos AINE o cualquiera de sus ingredientes.

Advertencias: Antes de ingerir este producto consulte a su médico si padece lo siguiente: úlcera péptica actual o previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía o enfermedad tiroidea, asma, nefropatía o hepatopatía, glaucoma,

trastorno de coagulación sanguínea (como la hemofilia), cualquier otra enfermedad seria, o si está recibiendo atención médica por cualquier afección seria, está embarazada o lactando, o está tomando cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre.

Administrar con cuidado en adultos mayores. El uso continuo y a largo plazo puede aumentar el riesgo de sufrir infarto de miocardio o evento cerebro vascular. Los efectos secundarios pueden minimizarse administrando la dosis mínima durante el menor período de tiempo. Consulte a su médico si la fiebre persiste por más de 3 días o el dolor persiste por más de 5 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Este empaque contiene suficiente medicamento como para causarle daño a un niño. En caso de sobredosis, contacte a su médico o al Centro de Control Toxicológico inmediatamente, incluso si no presenta síntomas.

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

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

3.2.12 IBUPROFENO 600 mg, TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20109150
Radicado : 2016060965
Fecha : 06/05/2016
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Pfizer Canadá INC.

Composición: Cada comprimido oblongo bicapa contiene ibuprofeno 600 mg (200 mg de liberación inmediata/400 mg de liberación prolongada).

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones:

No ingerir este producto si usted presenta: úlcera péptica recurrente o activa; sangrado gastrointestinal (GI), enfermedad intestinal inflamatoria activa (como enfermedad de Crohn o colitis), pólipos nasales (inflamación interna de la nariz) o manifestaciones alérgicas tales como asma, anafilaxia (reacción alérgica severa y repentina, potencialmente mortal), urticaria, rinitis (congestión nasal o goteo nasal posiblemente debido a alergias), erupción cutánea u otros síntomas alérgicos, deshidratación (pérdida importante de fluidos) debida a vómitos, diarrea o escasa ingesta de líquidos, diagnóstico de hipertensión arterial severa o padecimiento de arteriopatía coronaria severa; hepatopatía o nefropatía severa; lupus eritematoso sistémico o si está embarazada o lactando; si está consumiendo ácido acetilsalicílico (ASA) o cualquier otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), lo que incluye cualquier otro producto con ibuprofeno; si presenta o ha presentado alergia/hipersensibilidad a ASA, ibuprofeno, otros salicilatos, u otros medicamentos AINE o cualquiera de sus ingredientes

Precauciones y Advertencias:

Antes de ingerir este producto consulte a su médico si padece lo siguiente: úlcera péptica actual o previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía o enfermedad tiroidea, asma, nefropatía o hepatopatía, glaucoma, trastorno de coagulación sanguínea (como la hemofilia), cualquier otra enfermedad seria, o si está recibiendo atención médica por cualquier afección seria, está embarazada o lactando, o está tomando cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre.

Administrar con cuidado en adultos mayores. El uso continuo y a largo plazo puede aumentar el riesgo de sufrir infarto de miocardio o evento cerebro vascular. Los efectos secundarios pueden minimizarse administrando la dosis mínima durante el menor período de tiempo. Consulte a su médico si la fiebre persiste por más de 3 días o el dolor persiste por más de 5 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Este empaque contiene suficiente medicamento como para causarle daño a un niño. En caso de sobredosis, contacte a su médico o al Centro de Control Toxicológico inmediatamente, incluso si no presenta síntomas

Reacciones adversas:

Dolor abdominal, acidez gástrica, náuseas Dolor abdominal, acidez gástrica, náuseas o vómitos, meteorismo, diarrea o estreñimiento, tinnitus o zumbido en los oídos, nerviosismo, insomnio, mareos o cualquier cambio en la visión, picazón, retención de líquidos, disnea, sibilancia, cualquier problema respiratorio u opresión en el pecho, urticaria, inflamación o picazón, erupciones cutáneas, enrojecimiento de la piel,

ampollas, vómito con sangre, heces negras o con sangre, ictericia (ojos o piel de color amarillento a causa de problemas hepáticos).

Interacciones:

No ingerir este producto si está tomando:

- Dosis baja diaria de ASA (81 mg-325 mg) sin consultar a un médico. El ibuprofeno puede interferir con los beneficios preventivos del ASA.
- ASA u otro medicamento antiinflamatorio.

Consulte a su médico si está tomando otro medicamento (ya sea recetado o no) como cualquiera de los siguientes (NO es una lista completa):

Acetaminofén, anticoagulantes (diluyentes sanguíneos), digoxina, insulina y antidiabéticos orales, diuréticos, metotrexato, litio, medicamentos unidos proteínas que incluyen probenecid, tiroxina, antibióticos (como ciclosporina), fenitoína, corticosteroides o benzodiazepinas, otros medicamentos

AINE o medicamentos para la hipertensión arterial

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos ≥ 18 años: tomar 1 tableta cada 12 horas según necesidad. No ingerir más de 2 tabletas en 24 horas, a menos que el médico lo indique. No usar el medicamento durante más de 3 días para fiebre o más de 5 días para aliviar dolor. No consumir más de la dosis indicada ni más de 1 tableta a la vez.

No triturar, masticar ni disolver la tableta.

NO debe suministrarse a pacientes menores de 18 años de edad ya que NO se ha determinado su efectividad y seguridad

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir según CDS 1.0 de Febrero 12 de 2015

-Aprobación de Bioequivalencia

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

3.2.13 FLURESP®

Expediente : 20109772
 Radicado : 2016067445
 Fecha : 20/05/2016
 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. Ver interacciones medicamentosas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la 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 considera que el

interesado debe aclarar por que en la tabla 4 que allegan en el folio 66 en el tratamiento estadísticos no contemplan para todos los tiempos el mismo numero de sujetos. En el tiempo 16 contempla 41 sujetos pero en el tiempo 72 el cálculo es con 35 sujetos y para tiempo 120 es 36 sujetos e indicar a que corresponde la señal con tiempo de retención 0.3 min del cromatograma que allegan en el folio 819: De igual forma la señal con un tiempo de retención de 1.73 min en el cromatograma identificado como “4.069 CL-102-14-S09-X P25/72” del folio 996. Aclarar la incidencia que tiene en el análisis ya que se evidencia que presenta una señal de área considerable.

La Sala solicita al interesado que explique la razón del coeficiente de variación tan grande en los resultados del Tiempo de vida media, $T_{máx}$ para el producto test (folio 211) y AUC (folio 216) y allegue los resultados de los parámetros farmacocinéticos (C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, AUC, K_{el}) para el metabolito de Roflumilast N-Oxido.

Adicionalmente la Sala solicita se aclare por que en el formulario de solicitud indican el producto de referencia: Daxas Fabricado por Takeda GmbH y en la información del estudio se realiza con Daliresp®.

Finalmente la Sala considera que el interesado debe adjuntar la carta de aprobación del protocolo por parte de un Comité de ética certificado y allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.2.14 IMUDAY

Expediente : 20109807
 Radicado : 2016067757
 Fecha : 20/05/2016
 Interesado : Aruna Asesores Ltda.
 Fabricante : Cipla Ltd.

Composición: Cada Cápsula contiene 400mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Cápsula.

Indicaciones: Imuday está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos y pediátricos con Leucemia mielógena crónica (LMC) recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (bcr – abl) positivo (Ph +) lpara

quienes no se considera la posibilidad de trasplante de médula ósea como primera línea de tratamiento.

- Pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph + en la fase crónica después de la falla de la terapia de interferón-alfa, o en la fase acelerada o en crisis blástica.
- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada con cromosoma Filadelfia positivo, (LLA Ph+) integrada con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ recidivante o refractaria al tratamiento, en monoterapia.
- Pacientes adultos con enfermedades mielodisplásicas/ mieloproliferativas (EMD/EMP), asociados con reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con síndrome hípereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reorganización de F1P1L1-PDGFR ∞ .

El efecto de imatinib en el resultado del trasplante de médula ósea no ha sido determinado.

Imuday está indicado para:

- El tratamiento en pacientes adultos con Kit (CD 117) no reseccable positivo y/o tumores gastrointestinales metastásicos malignos de estroma (TEGI).
- El tratamiento adyuvante en pacientes adultos que están en riesgo significativo de recaída después del Kit de resección (CD117) – TEGI positivo. Pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recurrencia no deben recibir tratamiento coadyuvante.
- El tratamiento de pacientes adultos con protuberancias de dermatofibrosarcoma no reseccables (DFSP) y pacientes adultos con DFSP recurrente o metastásico que no son elegibles para cirugía.

En pacientes adultos o pediátricos, la efectividad del imatinib se basa en las tasas de respuesta generales hematológicas y citogénicas y la progresión de supervivencia libre de LMC, en las tasas de respuesta hematológicas y citogénicas en LLA Ph +, EMD/EMP, en tasas de respuestas hematológicas en SHE/LEC y en tasas de respuestas objetivas en pacientes adultos con TEGI y DFSP no reseccable y/o metastásico y en supervivencia recurrente libre en TEGI adyuvante. La experiencia con imatinib en pacientes con EMD/EMP asociado con las reacomodaciones del gen

PDGFR limitadas. Con excepción de LMC en fase crónica recién diagnosticada, no hay estudios controlados que demuestren un beneficio clínico o incremento en la supervivencia de estas enfermedades.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática y menores de 3 años.

Advertencias: Cuando imatinib es coadministrado con otro producto medicinal, hay un potencial de interacciones de los medicamentos. Se debe tener precaución cuando se toma imatinib junto con inhibidores de la proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos, sustratos CYP3A4 con ventana terapéutica estrecha (ej: ciclosporina, pimozida, tacrolimo, sirolimo, ergotamina, dergotamina, fentanil, alfentanil, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina), o warfarina y otros derivados de la cumarina.

El uso concomitante de imatinib y otros productos medicinales que inducen CYP3A4 (ej: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o Hypericum perforatum, también conocido como Hierba de San Juan) puede reducir de manera significativa la exposición al Imatinib incrementando potencialmente el riesgo de falla terapéutica. Por lo tanto, el uso concomitante de inductores fuertes de CYP3A4 e imatinib debe ser evitada.

Hipotiroidismo

Los casos clínicos de hipotiroidismo que han sido reportados en pacientes con tiroidectomía que están con remplazo con levotiroxina durante el tratamiento con imatinib. Los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) deben ser monitoreados de cerca en dichos pacientes.

Hepatotoxicidad

El metabolismo del imatinib es principalmente hepático y solamente el 13% de la excreción se realiza a través de los riñones. En pacientes con disfunción hepática (ligera, moderada o severa), los recuentos en sangre periférica de las enzimas hepáticas deben ser monitoreados de cerca. Se debe tener en cuenta que pacientes con TEGI pueden presentar metástasis hepáticas que pueden conllevar a una disfunción hepática.

Se han observado casos de una lesión en el hígado, incluyendo una falla hepática o una necrosis hepática con el uso de imatinib. Cuando el imatinib se combina con un régimen de quimioterapia de altas dosis, un incremento en las reacciones serias del hígado ha sido detectado. La función hepática debe ser cuidadosamente monitoreada en condiciones en donde el imatinib se combina con regímenes de quimioterapia que también se conoce que está asociado con la disfunción hepática.

Retención de líquidos

Presencia de retención de líquidos severa (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) ha sido reportada en aproximadamente el 2.5% de los nuevos pacientes diagnosticados con LMC que están tomando imatinib. Por lo tanto, es muy recomendable que los pacientes sean pesados con regularidad. Un incremento de peso no esperado repentino debe ser cuidadosamente investigado y si es necesario, brindar terapia de apoyo adecuada y deben ser tomadas medidas terapéuticas. En estudios clínicos, hubo un incremento en la incidencia de estos eventos en personas de la tercera edad y en aquellos pacientes que traían historia previa de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que presenten disfunción cardíaca.

Pacientes con enfermedad cardíaca

Pacientes con enfermedad cardíaca, factores de riesgo para falla cardíaca o historia de falla renal deben ser monitoreados de manera cuidadosa, y cualquier paciente con signos o síntomas consistentes con falla cardíaca o renal deben ser evaluados y tratados.

En pacientes con síndrome hípereosinófilico (SHE) con infiltración oculta de células SHE dentro del miocardio, casos aislados de shock cardiogénico/ disfunción ventricular izquierdo ha sido asociado con la degranulación de las células SHE posterior al inicio de la terapia con imatinib. La condición fue reportada como reversible con la administración de esteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y pausa temporal al imatinib. Debido a que los eventos cardíacos adversos han sido reportados raramente con imatinib, una evaluación cuidadosa del riesgo / beneficio de la terapia con imatinib debe ser considerada en la población SHE/LEC antes de iniciar con el tratamiento. Enfermedades mielodisplásicas/ mieloproliferativas con la restructuración del gen de PDGFR pueden ser asociadas con altos niveles de eosinófilos antes de que imatinib sea administrado. Si cualquiera de los dos es anormal, se debe hacer seguimiento con un cardiólogo especialista y el uso profiláctico de esteroides sistémicos (1-2 mg/kg) durante una o dos semanas de manera concomitante con imatinib debe ser tenido en cuenta antes de iniciar con la terapia.

Hemorragia gastrointestinal

En el estudio en pacientes con TEGI no resecable y/o metastásico, se reportaron tanto hemorragias intratumorales como gastrointestinales. Basados en los datos disponibles, no hay factores predisponentes (ej: tamaño del tumor, localización del tumor, alteraciones en la coagulación) que hayan sido identificados que pongan a los pacientes con TEGI con mayor riesgo ante alguna de las hemorragias. Debido a que un incremento en la vascularización y ser más propenso al sangrado es parte de la naturaleza y el curso clínico de TEGI, las prácticas estándar y los procedimientos de monitoreo y manejo de la hemorragia deben ser aplicadas en todos los pacientes.

Adicionalmente, la ectasia vascular antral gástrica (GAVE), una rara causa de hemorragias gastrointestinales, ha sido reportada en la experiencia de post mercadeo en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades. Cuando es necesario, la suspensión del tratamiento con imatinib, debe ser tenida en cuenta.

Síndrome de lisis tumoral

Debido a la posible ocurrencia de síndrome de lisis del tumor (TLS), la corrección de una deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de niveles altos de ácido úrico son recomendados antes del inicio del tratamiento con imatinib.

Pruebas de laboratorio

Recuentos celulares completos deben ser realizados de manera regular durante el tratamiento con imatinib. El tratamiento de pacientes con LMC con imatinib ha sido asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, la ocurrencia de estas citopenias posiblemente están relacionadas con el estado de la enfermedad que está siendo tratada y fueron más frecuentes en pacientes en la fase crónica de LMC. El tratamiento con imatinib puede ser interrumpido o la dosis puede ser reducida tal como se recomienda en la sección 4.2 del Inserto.

El funcionamiento hepático (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser monitoreado con regularidad en pacientes que están recibiendo tratamiento con imatinib.

En pacientes con falla en el funcionamiento renal, la exposición de imatinib en plasma parece ser mayor a la de aquellos pacientes que presentan un funcionamiento renal normal, posiblemente debido a un elevado nivel plasmático de la glicoproteína alfa ácida (AGP), una proteína de unión de imatinib, en estos pacientes. Los pacientes con falla renal deben iniciar con la dosis mínima de inicio. Pacientes con falla renal severa deben recibir el tratamiento con precaución. La dosis puede ser reducida si no es tolerada.

Tratamientos a largo plazo con imatinib pueden estar asociados con una disminución clínicamente significativa del funcionamiento renal. La función renal, por lo tanto, deben ser evaluada previo al inicio de la terapia con imatinib y debe ser monitoreada de cerca durante el tratamiento, con una atención particular en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo para falla renal. Si se observa una falla renal, se debe prescribir un tratamiento y un manejo adecuado de acuerdo con las directrices estándar de tratamiento.

Población pediátrica

Se han reportado casos de retardo de crecimiento presente en niños y preadolescentes recibiendo imatinib. Los efectos a largo plazo de tratamientos prolongados con imatinib sobre el crecimiento de los niños no son conocidos. Por lo tanto, se debe monitorear de cerca el crecimiento de los niños que están bajo tratamiento con imatinib

Excipientes

IMUDAY contiene lactosa. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa (Lapp) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio clínico 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 el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 e indicar el tamaño del lote (en unidades de dosificación) sobre el cual se realizó el estudio.

Adicionalmente el interesado debe aclarar por qué se determinó el metabolito n-desmetil imatinib como evidencia soporte y allegar el respectivo análisis de los resultados obtenidos en los parámetros farmacocinéticos evaluados.

Finalmente la Sala considera que el interesado debe aclarar a qué corresponden los cromatogramas anexos en la documentación. Recuerde que se debe allegar el 20% de los cromatogramas tanto del estudio como de la validación y explicar las situaciones por las cuales se desarrolló el estudio sólo en condiciones postprandiales, como indica la Resolución 1124 de 2016.

3.2.15 TIROXIN

Expediente : 19943979
 Radicado : 2015150715 / 2016064602
 Fecha : 16/05/2016
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 157.5mg de Levotiroxina Sódica.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea.

Contraindicaciones: La levotiroxina está contraindicada en pacientes con tirotoxicosis subclínica (nivel suprimido de la TSH en suero y con niveles normales de t3 y t4) o tirotoxicosis manifiesta no tratadas de cualquier etiología y en pacientes con infarto agudo del miocardio. La levotiroxina está contraindicada en pacientes con insuficiencia suprarrenal sin tratamiento, ya que las hormonas de la tiroides pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda al incrementar la depuración metabólica de los glucocorticoides. El tiroxin[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier ingrediente inactivo presente en las tabletas del el tiroxin[®]. Precauciones y advertencias: las hormonas de la tiroides, incluyendo el tiroxin[®], administrado solo o con otros agentes terapéuticos, no se debe usar para el tratamiento de la obesidad ni para la pérdida de peso. En pacientes eutiroideos las dosis dentro del rango de los requerimientos hormonales diarios son inefectivas para la reducción de peso. Las dosis mayores pueden producir manifestaciones de toxicidad, serias o aún amenazantes de la vida, especialmente cuando se administran con amins simpaticomiméticas, tal como las que se emplean por sus efectos anoréxicos. No debe usarse la levotiroxina en el tratamiento de la infertilidad masculina ni femenina, a menos que esta condición esté asociada con el hipotiroidismo. Agentes tales como los suplementos de hierro y calcio, los antiácidos, el orlistat, entre otros pueden disminuir la absorción de las tabletas de levotiroxina sódica. - general: la levotiroxina tiene un índice terapéutico estrecho. Independiente de la indicación de uso, es necesaria una valoración cuidadosa de la dosificación para evitar las consecuencias de sobre-tratamiento o de subtratamiento. Estas consecuencias incluyen, entre otras, efectos sobre el desarrollo y crecimiento, función cardiovascular, metabolismo óseo, función reproductiva, función cognitiva, estado emocional, función gastrointestinal, y sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Muchas drogas interactúan con la levotiroxina de sodio, requiriendo ajustes en la dosis para mantener la respuesta terapéutica. - efectos sobre la densidad mineral ósea: en las mujeres, la terapia a largo plazo de la levotiroxina se ha asociado con una resorción ósea incrementada, disminuyendo así la densidad mineral ósea, especialmente en las mujeres en la post-menopausia, en mayor proporción que en las dosis de reemplazo o en mujeres que están recibiendo dosis supresoras de la levotiroxina de sodio. La resorción ósea incrementada puede estar asociada con niveles crecientes en suero y excreción urinaria del calcio y del fósforo, elevaciones en la fosfatasa alcalina del hueso y niveles suprimidos de la hormona paratiroide en suero. Por consiguiente, se recomienda que a las pacientes que reciben la levotiroxina de sodio se les administre la mínima dosis necesaria para alcanzar las respuestas clínica y bioquímica deseadas. - pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente: ejercer precaución al administrar la levotiroxina de sodio a pacientes con trastornos cardiovasculares y a ancianos en quienes existe un riesgo creciente de enfermedad cardiaca oculta. En estos pacientes debe comenzarse la terapia de la levotiroxina de sodio, a dosis más bajas que las recomendadas en individuos más jóvenes o en

pacientes sin enfermedad cardiaca. Si se desarrollan o empeoran los síntomas cardiacos, la dosis de la levotiroxina de sodio debe reducirse o mantenerse por una semana y luego restablecerse cuidadosamente a una dosis más baja. El sobretatamiento con la levotiroxina de sodio puede tener efectos cardiovasculares adversos, tales como un aumento en la frecuencia cardiaca, engrosamiento de la pared cardiaca y contractilidad cardiaca y puede precipitar angina o arritmias. Los pacientes con enfermedad de la arteria coronaria que están recibiendo terapia con la levotiroxina de sodio, deben ser monitoreados muy de cerca durante los procedimientos quirúrgicos, ya que la posibilidad de precipitar arritmias cardiacas puede ser mayor en aquellos pacientes tratados con levotiroxina. La administración concomitante de la levotiroxina y de agentes simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad de la arteria coronaria puede precipitar insuficiencia coronaria. - pacientes con enfermedad nodular de la tiroides o bocio difuso no tóxico: en los pacientes con bocio difuso no tóxico o con enfermedad nodular de la tiroides, particularmente los ancianos o aquellos con enfermedad cardiovascular subyacente, la terapia con la levotiroxina está contraindicada si el nivel de la TSH en suero está ya suprimido, debido al riesgo de precipitar una tirotoxicosis evidente. Si no está deprimido el nivel de la TSH en suero, el tiroxin[®] debe usarse con precaución en conjunción con un monitoreo cuidadoso de la función de la tiroides por evidencia de hipertiroidismo y monitoreo clínico de los potenciales signos y síntomas cardiovasculares del hipertiroidismo. - trastornos endocrinos asociados: deficiencias de la hormona de la pituitaria o del hipotálamo: en pacientes con hipotiroidismo secundario o terciario, deben considerarse las deficiencias adicionales del hipotálamo o de la hormona de la pituitaria y si es diagnosticado, debe ser tratado por insuficiencia suprarrenal. Síndrome poliglandular autoinmune: ocasionalmente puede ocurrir tiroiditis autoinmune crónica en asociación con otros trastornos autoinmunes, tales como la insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa y diabetes mellitus, dependiente de insulina. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal concomitante deben ser tratados con glucocorticoides de remplazo antes del comienzo del tratamiento con la levotiroxina de sodio. No hacerlo puede precipitar una crisis suprarrenal aguda al comenzar la terapia de la hormona tiroides, debido a una depuración metabólica incrementada de los glucocorticoides con la hormona tiroides. Los pacientes con diabetes mellitus pueden requerir ajustes ascendentes de sus regímenes terapéuticos antidiabéticos al ser tratados con levotiroxina de sodio - otras condiciones médicas asociadas: los infantes con hipotiroidismo congénito parecen estar en riesgo incrementado de otras anomalías congénitas, como las anomalías cardiovasculares (estenosis pulmonar, defecto septal atrial y defecto septal ventricular), que es la asociación más común.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta ta al Auto No. 2016004548 Emitido mediante Acta No. 03 de 2016 numeral 3.2.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de Bioequivalencia de levotiroxina sodica en forma de tabletas dos preparaciones comerciales; Eutirox[®] fabricado por laboratorios Merck, el cual se

denominará como producto de referencia y Tiroxin[®] fabricado por Laboratorios Siegfried S.A.S., el cual se denomina producto prueba.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de la referencia ya que tratándose de un metabolito endógeno al realizar el análisis con los datos corregidos frente a las concentraciones basales, los resultados se salen de los límites establecidos para Cm_{max} y AUC por lo cual no es posible establecer bioequivalencia frente al producto de referencia.

3.2.16 CAPEGARD

Expediente : 20104147
 Radicado : 2015171578 / 2016063718
 Fecha : 13/05/2016
 Interesado : Raman Wattamwar

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Capecitabina.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: No informa

Contraindicaciones: Antecedentes de reacciones adversas intensas e inesperadas al tratamiento con una fluoropirimidina

- Hipersensibilidad a la capecitabina o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1 o al fluorouracilo
- Pacientes con deficiencia completa conocida de actividad de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD)
- Durante el embarazo y la lactancia
- Pacientes con leucocitopenia, neutrocitopenia o trombocitopenia intensas
- Pacientes con deterioro hepático grave
- Pacientes con alteración renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min)
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos con estructura química afín, como la brivudina
- Si existe alguna contraindicación con cualquiera de los medicamentos incluidos en la pauta en combinación, no debe utilizarse ese fármaco.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004255 emitido

mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.23, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al segundo requerimiento del Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.23., (número de inyecciones por muestra en la validación y en el análisis de las muestras), la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia

3.2.17. NIFETABS®

1. Expediente : 20098885
 Radicado : 2015122306 / 2016020682 / 2016042068 / 16025194
 Fecha : 04/04/2016
 Interesado : Laboratorios Expofarma S.A
 Fabricante : Laboratorios Expofarma S.A

Composición: Cada capsula contiene 30mg de Nifedipino.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Antianginoso, Antihipertensivo.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este principio activo y shock cardiovascular.

No se administrará concomitantemente con Rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de Nifedipino

2. El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000104 emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.2.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de Biodisponibilidad de Nifedipino LP (Liberación Prolongada 30mg).

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

3.2.18. DOLVIO

Expediente : 20110178
 Radicado : 2016071977
 Fecha : 31/05/2016
 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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del 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, adicionalmente solicita la aprobación del inserto versión 00, para el producto de la referencia.

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

3.2.19 TRATOBEN 2.5 mg

Expediente : 20099153
 Radicado : 2015125561
 Fecha : 26/05/2016
 Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios pisa S.A. de C.V

Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de metotrexato.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Enfermedades neoplásicas: Metotrexato está indicado solo o en combinación con otras drogas, en la terapia de mantenimiento de diferentes afecciones neoplásicas como leucemias linfoblásticas agudas, leucemias meníngeas, carcinosarcoma, tumores linfoblásticos, linfosarcomas, linfoma de Burkitt, sarcoma osteogénico y tumores de vejiga, cerebro, mama, cervix, cabeza y cuello, pulmón, ovario y testículo. Otras enfermedades: Psoriasis, Artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.

Contraindicaciones: Metotrexato está contraindicado en embarazo, lactancia, alveolitis pulmonar y disfunciones hepáticas y/o renales.

Advertencias: No se debe administrar Metotrexato durante el embarazo y la lactancia. Se debe evitar el embarazo durante un periodo mínimo de tres meses después de recibir tratamiento con metotrexato.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004250 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.25, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del Estudio Farmacocinético de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.2.20 TOPIRAMATO TABLETAS 25MG TOPIRAMATO TABLETAS 50MG TOPIRAMATO TABLETAS 100MG

Expediente : 20102195
 Radicado : 2015155490 / 2016074632
 Fecha : 03/06/2016
 Interesado : Willow Pharma S.A.S.
 Fabricante : Hangzhou Minsheng BinJiang Pharmaceutical Co., Ltd.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25mg de Topiramate
 Cada tableta recubierta contiene 50mg de Topiramate
 Cada tableta recubierta contiene 100mg de Topiramate

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Como coadyuvante en pacientes con crisis epilépticas parciales con o sin crisis secundarias generalizadas. Crisis parciales en niños. Síndrome Lennox-Gastaut en adultos y niños. Crisis convulsiva tónico – clónico generalizadas en adultos y niños. Monoterapia y migraña

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, embarazo y lactancia, niños menores de 12 años. Debe ser retirado gradualmente para minimizar el potencial incremento de la frecuencia de los ataques. Algunos pacientes con predisposición a la nefrolitiasis pueden incrementar el riesgo de formación de cálculos renales, por lo que se recomienda adecuada hidratación para reducir este riesgo. Produce ideas de autolesión o suicidio.

Miopía aguda y secundaria, cierre angular glaucoma, defectos del campo visual. Oligohidrosis e hipertermia, acidosis metabólica, conductas e ideas suicidas, reacciones adversas cognitivas / neuropsiquiátricas. Toxicidad fetal. Retiro de fármacos antiepilépticos (FAE), muerte súbita inexplicada en la epilepsia (súdep), hiperamonemia y encefalopatía (sin y con uso concomitante de ácido valproico), cálculos renales, hipotermia con uso concomitante de ácido valproico, parestesia.

Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal, función hepática disminuida, monitoreo: pruebas de laboratorio

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004252 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.20, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios de Biodisponibilidad para el Topiramato Tabletas y la aprobación del inserto en versión 1, para el producto de la referencia.

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

3.2.21 CREATINON

Expediente : 20103659
 Radicado : 2015168301 / 2016074221
 Fecha : 03/06/2016
 Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.
 Fabricante : West Pharma

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Letrozole.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Adyuvante en el tratamiento de mujeres post menopáusicas con receptores positivos de cáncer temprano de seno.

Coadyuvante prolongado en el tratamiento hormono-dependiente de cáncer temprano de seno en mujeres post menopáusicas que han recibido terapia estándar previa con tamoxifeno por 5 años.

Tratamiento de primera línea en mujeres post menopáusicas en tratamiento hormono-dependiente de cáncer de seno avanzado.

Tratamiento en cáncer de seno avanzado en mujeres con desvío de estado menopáusico o artificialmente inducido después de progresión de la enfermedad o recaída que han sido previamente tratadas con terapia antiestrógenos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes. Estado endocrino premenopáusico Embarazo Lactancia.

Advertencias: En pacientes cuyo estado postmenopáusico sea confuso, deben evaluarse los niveles LH, FSH y/o de estradiol antes de iniciar el tratamiento con el fin de establecer claramente el estado menopáusico.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004254 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.13, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio clínico para el producto de la referencia.

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

3.2.22 DOXICICLINA SR

Expediente : 20103615
 Radicado : 2015168108 / 2016075480
 Fecha : 07/06/2016
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 40 mg de doxiciclina (como monohidrato).

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación modificada

Indicaciones: Está indicado para reducir las lesiones papulopustulosas en pacientes adultos con rosácea facial.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otras tetraciclina o a alguno de los excipientes.

Bebés y niños hasta los 12 años.

Segundo y tercer trimestre del embarazo.

No se debe prescribir doxiciclina a los pacientes que se sabe o se cree que tienen aclorhidria, ni a aquellos que se hayan sometido a operaciones de derivación o exclusión del duodeno.

Advertencias: Oracea contiene doxiciclina en una formulación diseñada para inducir niveles plasmáticos inferiores al umbral antimicrobiano. Oracea no debe utilizarse para tratar infecciones provocadas por organismos sensibles (o presuntamente sensibles) a la doxiciclina.

Las formas farmacéuticas sólidas de las tetraciclinas pueden provocar irritación y ulceración esofágica. Para evitar la irritación y ulceración esofágica, hay que tomar líquidos adecuados (agua) con este medicamento. Los pacientes deben ingerir Oracea de pie o sentados en posición erguida.

Aunque durante los ensayos clínicos de Oracea no se observó proliferación de microorganismos oportunistas, tales como levaduras, el tratamiento con tetraciclinas a

dosis más elevadas puede ocasionar un crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles, incluidos los hongos. Aunque no se observó en los ensayos clínicos con Oracea, el uso de tetraciclinas a dosis más elevadas puede aumentar la incidencia de candidiasis vaginal. Oracea debe utilizarse con precaución en pacientes con un historial de predisposición a la proliferación de candidosis. Si se sospecha una sobreinfección, deben adoptarse medidas adecuadas, incluyendo la decisión de interrumpir la administración de Oracea.

El tratamiento con dosis más elevadas de tetraciclinas está asociado con la aparición de bacterias intestinales resistentes, tales como enterococos y enterobacterias. Aunque no se ha observado durante los ensayos clínicos llevados a cabo con doxiciclina a dosis baja (40 mg/día), no se puede excluir el riesgo de aparición de resistencia en la microflora normal en pacientes tratados con Oracea.

Los niveles sanguíneos de doxiciclina en pacientes tratados con Oracea son inferiores a los que presentan los paciente tratados con formulaciones antimicrobianas convencionales de doxiciclina. No obstante, como no existen datos que respalden la seguridad en la insuficiencia hepática a esta dosis baja, Oracea debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o a aquellos pacientes que usan medicamentos potencialmente hepatotóxicos. La acción antianabolizante de las tetraciclinas puede provocar un aumento del Nitrógeno ureico en sangre (BUN). Los estudios realizados hasta la fecha indican que éste no se produce con el uso de doxiciclina en pacientes con insuficiencia renal.

Hay que tener precaución en el tratamiento de pacientes con miastenia grave, ya que pueden correr el riesgo de empeoramiento de la enfermedad.

Hay que recomendar a todos los pacientes que reciben doxiciclina, incluyendo Oracea, que eviten una exposición excesiva al sol, o a la luz ultravioleta artificial, mientras reciben doxiciclina, y que interrumpan el tratamiento si se produce fototoxicidad (p.ej., erupción cutánea, etc.). Hay que considerar el uso de un protector solar o filtro solar. Debe interrumpirse el tratamiento ante el primer signo de fotosensibilidad.

Frecuentemente, con el uso de medicamentos antimicrobianos en general, existe el riesgo de presentar colitis pseudomembranosa con el tratamiento con doxiciclina. En caso de presentar diarrea durante el tratamiento con Oracea, hay que considerar la posibilidad de que se trate de colitis pseudomembranosa, e iniciar un tratamiento adecuado. Éste puede incluir la interrupción de la administración de doxiciclina y la iniciación de un tratamiento antibiótico específico. En esta situación, no se deben emplear agentes inhibidores del peristaltismo.

No se debe utilizar Oracea en pacientes con manifestaciones oculares de rosácea (tales como rosácea ocular o blefaritis/orzuelo interno) ya que en esta población los

datos acerca de la eficacia y de la seguridad son limitados. Si estas manifestaciones aparecen durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Oracea y el paciente debe ser derivado a un oftalmólogo.

El uso de tetraciclinas en humanos durante el desarrollo dentario puede provocar una decoloración permanente de los dientes (amarillo-gris-pardo). Esta reacción es más frecuente durante el uso del medicamento a largo plazo, pero también se ha observado después de ciclos repetidos de corta duración. También se han notificado casos de hipoplasia del esmalte. Como otras tetraciclinas, la doxiciclina forma un complejo cálcico estable en cualquier tejido osteogénico. En bebés prematuros a los que se administró tetraciclina oral a dosis de 25 mg/kg cada 6 horas, se ha observado una reducción del crecimiento del peroné. Esta reacción demostró ser reversible cuando se interrumpió la administración del medicamento.

En caso de una reacción de hipersensibilidad aguda grave (esto es, anafilaxia), debe interrumpirse el tratamiento con Oracea, y se deben adoptar las medidas de urgencia habituales (esto es, administración de antihistamínicos, corticosteroides, simpaticomiméticos y, si es necesario, respiración artificial).

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, 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. 2016004253 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.10 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de equivalencia in vitro, en el cual se compararon los perfiles de disolución a diferentes pHs (1.2; 4.5; 6.0 y; 6.8) del producto Doxiciclina SR cápsulas, que contiene doxiciclina 40 mg de liberación modificada, contra el productor innovador o referencia en el mercado, Oracea, que contiene 40 mg de doxiciclina de liberación modificada con registro INVIMA: 2015M-0016283 cuyo titular es Laboratorios Galderma S.A.

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

3.2.23 RABICID 20

Expediente : 20110163
Radicado : 2016071743
Fecha : 31/05/2016

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 [ver Reacciones adversas]. 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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación 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, adicionalmente se solicita la aprobación del inserto versión 00 para el producto de la referencia.

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

3.2.24 ELOIRA

Expediente : 20110970
 Radicado : 2016080636
 Fecha : 16/06/2016
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: cada sistema intrauterino hormonal contiene 52mg levonorgestrel.

Forma farmacéutica: Sistema de liberación hormonal intrauterino

Indicaciones: Anticoncepción, Menorragia idiopática y profilaxis de la hiperplasia de endometrio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo conocido o sospechado. Enfermedad pélvica inflamatoria actual o intercurrente. Infección del aparato genital inferior femenino. Endometritis postparto. Antecedente de aborto aséptico, durante los tres meses anteriores a la inserción del dispositivo. Cervicitis. Displasia cervical. Malignidad uterina o cervical. Tumores dependientes de progestágenos. Anomalía uterina congénita o adquirida, incluyendo los miomas que deforman la cavidad endometrial. Condiciones que predispongan a una susceptibilidad aumentada a las infecciones. Enfermedad hepática aguda o tumores hepáticos.

Precauciones y advertencias:

- Eloira[®] es un sistema intrauterino de liberación hormonal. Eloira está compuesto por una matriz activa de Levonorgestrel, cuyo mecanismo de acción local permite un efecto local que controla y sirve para el tratamiento de la menorragia idiopática y la prevención de la hiperplasia endometrial.
- Eloira[®] está compuesto por una matriz activa de Levonorgestrel, cuyo mecanismo de acción local le permite ofrecer un efecto anticonceptivo, altamente eficaz y seguro para la usuaria.
- Siempre se debe establecer la causa de la menorragia, antes de iniciar el tratamiento con Eloira. Las hemorragias irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos que se pueden asociar a cáncer, pólipos o patologías endometriales y/o miometriales, que podrían requerir tipos específicos de tratamiento.
- Eloira[®] no es el método de tratamiento de primera elección para mujeres jóvenes nulíparas, ni para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.
- No se recomienda el uso de Eloira[®] como un anticonceptivo de emergencia o postcoital.
- Está contraindicado el uso de Eloira[®] durante el embarazo, ya sea que este sea conocido o sospechado. Si la paciente queda en embarazo durante el tiempo de tratamiento con Eloira[®], se sugiere el retiro del dispositivo, con el fin de disminuir el riesgo o la posibilidad de un aborto o parto prematuro. Aunque el retiro de los sistemas hormonales intrauterinos se puede asociar a un riesgo de aborto espontáneo, este riesgo es menor a aquel que se puede observar, si los dispositivos intrauterinos permanecen a lo largo del curso de la gestación. Si Eloira[®] no puede ser retirado, a la paciente se le deben informar y explicar con

- claridad los riesgos de la exposición hormonal o las consecuencias de un aborto o parto prematuro, incluyendo aquellos que podrían afectar al feto o neonato. Se recomienda el control estricto y cuidadoso de este tipo de gestaciones.
- Las pacientes con antecedentes de embarazo ectópico, infecciones pélvicas o cirugías tubáricas, tienen riesgos mayores de presentar un embarazo ectópico, en caso de quedar embarazadas durante el tiempo de tratamiento con Eloira[®]. Debe considerarse la posibilidad de un embarazo ectópico en aquellas pacientes usuarias de Eloira[®], que presenten dolor abdominal inferior de inicio reciente, asociado a sangrado vaginal, todos ellos después de un tiempo de amenorrea.
 - La matriz activa de Eloira[®] está compuesta de Levonorgestrel. El consumo de Levonorgestrel durante la lactancia materna no afecta la cantidad o la calidad de la leche materna. Las concentraciones de Levonorgestrel en la leche materna (aproximadamente 0.1% de la dosis diaria) no representan un riesgo para el bebe lactante. Eloira puede ser usado como método de tratamiento durante la lactancia, después de transcurridas seis semanas de puerperio.
 - Durante los primeros meses de tratamiento con Eloira[®], se pueden presentar sangrados irregulares o manchados. Por esta razón, siempre se debe estudiar la posibilidad o presencia de patología endometrial, antes de la inserción de Eloira[®].
 - El desarrollo gradual de oligomenorrea o amenorrea es esperable durante el tiempo de tratamiento con Eloira[®]. Aproximadamente la mitad de las mujeres que usan sistemas intrauterinos de liberación hormonal, pueden llegar a desarrollar oligomenorrea.
 - Siempre se debe descartar la posibilidad de un embarazo o de patología endometrial, si se presenta una irregularidad hemorrágica durante el tiempo de tratamiento con Eloira[®]. Dicha condición es más relevante, si el episodio de sangrado ha estado precedido de un tiempo prolongado de amenorrea.
 - No se recomienda el uso de Eloira[®] en pacientes con Migraña, Migraña focal acompañada de pérdida asimétrica de la visión o de otros síntomas sugestivos de isquemia cerebral transitoria, excepción hecha de que el criterio médico considere un balance beneficio-riesgo favorable para la paciente.
 - No se recomienda el uso de Eloira[®] en pacientes con Cefalea excepcionalmente intensa, Ictericia, Hipertensión arterial no controlada, antecedentes previos de enfermedad cerebro-vascular o infarto del miocardio, excepción hecha de que el criterio médico considere un balance beneficio-riesgo favorable para la paciente.
 - La inserción de Eloira[®] y su posterior utilización, se puede realizar con precaución en aquellas pacientes con cardiopatías congénitas o valvulopatías que conlleven riesgo de endocarditis infecciosa. Siempre se debe administrar profilaxis antibiótica en este tipo de pacientes, antes de la inserción o el retiro de Eloira[®].
 - Las dosis diarias bajas de Levonorgestrel se pueden asociar a modificaciones en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas que sean usuarias de Eloira[®], deben mantener un estricto control de sus concentraciones séricas de Glucosa.
 - Eloira[®] se puede usar como tratamiento preventivo de la hiperplasia endometrial; los sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel han demostrado ser

útiles en la prevención de hiperplasia endometrial, incluso durante el curso de un tratamiento sustitutivo de estrógenos. Como aún no existen estudios que hayan demostrado el efecto que tendría sobre el tejido mamario, la adición de Levonorgestrel a la terapia hormonal estrogénica, se recomienda el control periódico mamográfico o ecográfico en las pacientes tratadas bajo esta condición.

- Eloira[®] no debe ser insertado para inicio de tratamiento en aquellas pacientes con infecciones vaginales o pélvicas activas. Aunque el riesgo es extremadamente bajo, existe la posibilidad de que la colocación de un dispositivo intrauterino pueda derivar en una infección severa; este riesgo se aumenta, si la paciente presenta flujos, descargas cervico-vaginales o infecciones pélvicas activas. En caso de que una infección pélvica se presente durante el tiempo de tratamiento con Eloira[®], se recomienda el retiro inmediato del sistema hormonal intrauterino.
- Durante el tiempo de tratamiento con sistemas hormonales intrauterinos, las usuarias en edad fértil pueden presentar ciclos ovulatorios con formación de folículos. La mayoría de las veces estos ciclos son asintomáticos, aunque en ocasiones la ruptura folicular se puede asociar a dolor pélvico leve. En un pequeño porcentaje de usuarias (7%), se pueden evidenciar quistes ováricos como una reacción adversa a los sistemas hormonales intrauterinos. Ante el hallazgo de un quiste ovárico durante el tiempo de tratamiento con Eloira, se sugiere el seguimiento ecográfico del mismo y de acuerdo a la evolución y el criterio médico, la adopción de una conducta de tratamiento.
- La inserción de dispositivos intrauterinos se puede asociar al riesgo de perforación uterina. La tasa de perforaciones derivada de la inserción de cualquier tipo de dispositivo intrauterino está alrededor de 1.3/1000 colocaciones. Este riesgo se puede aumentar en mujeres lactantes o en pacientes con úteros retrovertidos fijos. En caso de que se presente una perforación uterina durante la inserción de Eloira[®], se debe retirar inmediatamente el sistema hormonal intrauterino.
- El brazo largo que compone el eje vertical de Eloira[®], está unido en su terminación a unos hilos que deben quedar libres en la vagina; estos hilos permiten el examen periódico y/o el retiro sencillo del sistema hormonal intrauterino. En caso de que los hilos se pierdan o no sean visibles, se sugiere descartar la posibilidad de un embarazo y confirmar la ubicación intrauterina de Eloira, mediante un examen ecográfico o radiológico.
- Un porcentaje bajo de usuarias de sistemas hormonales intrauterinos pueden expulsar el Dispositivo, durante el tiempo de tratamiento. Los síntomas que pueden sugerir este tipo de evento son el dolor pélvico de inicio súbito y el sangrado genital. Ante este tipo de síntomas, se sugiere la consulta con el médico tratante con el fin de verificar la ubicación intrauterina de Eloira[®]. Si se halla una expulsión parcial de Eloira[®] hacia el canal endocervical o la vagina, se recomienda el retiro del sistema hormonal intrauterino y la inserción de un nuevo dispositivo de Eloira[®].

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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.2.25 FENNYN CAPSULA (FENITOINA 100mg)

Expediente : 20104171
 Radicado : 2015171676 / 2016077609
 Fecha : 10/06/2016
 Interesado : Quirupos LTDA
 Fabricante : Coaspharma S.A.S.

Composición: Cada capsula de gelatina dura contiene 100mg de Fenitoina Sodica

Forma farmacéutica: Capsula de gelatina dura

Indicaciones: Anticonvulsivante

Contraindicaciones: la fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal. La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004256, emitido mediante acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.16, con el fin de continuar con el proceso de aprobación perfiles plasmáticos comparativos entre fenin (fenitoina 100mg capsula) vs. epamin (fenitoina 100mg capsula) mediante los cuales se demuestra la equivalencia farmacéutica entre las dos formulaciones.

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

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.3.1 ILARIS®

Expediente : 20059178
 Radicado : 2016095943
 Fecha : 15/07/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 150mg de Canakinumab (acz885)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) en pacientes mayores de 2 años de edad.

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

Precauciones y advertencias:

Infecciones: ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

Tratamiento de la aijis: * no se debe iniciar ni continuar el tratamiento con ilaris en pacientes con infecciones activas que necesiten intervención médica. Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas durante el tratamiento con ilaris; no obstante, se desconoce la posible relación causal de ilaris con tales acontecimientos. No se recomienda la administración de ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (tnf) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves. Se desconoce si el uso de inhibidores de la il1, entre los que se encuentra ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis o de infecciones oportunistas. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón

y (igra) o una radiografía de tórax (puede que rijan recomendaciones locales). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.- tumores malignos:se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (il1). -reacciones de hipersensibilidad:se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de ilaris en más de 2300 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones graves de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.

- vacunas:las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con ilaris.

- neutrocitopenia:se ha observado neutrocitopenia con fármacos inhibidores de la il1, entre los que se encuentra ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con ilaris en pacientes que presenten neutrocitopenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento.

- síndrome de activación macrofágica (pacientes con AIJS): el síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal, que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con AIJS, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la AIJS, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que ILARIS no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con AIJS, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.

- Inseto versión NPI, Julio de 2016
- Información para el prescriptor versión NPI, Julio de 2016.
- Declaración sucinta versión NPI, Julio de 2016

Nueva dosificación:

Posología en la SJIA

En los pacientes con SJIA que pesen $\geq 7,5$ kg, la dosis recomendada de Ilaris es de 4 mg/kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

Posología en el TRAPS

En los pacientes con TRAPS, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤ 40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Posología en el HIDS/MKD

En los pacientes con HIDS/MKD, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤ 40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Posología en la FMF

En los pacientes con FMF, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris es una inmunoglobulina G humana, no es previsible que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

Pacientes pediátricos

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF menores de 2 años de edad. Se dispone de escasos datos en pacientes con HIDS/MKD menores de 2 años.

SJIA

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con SJIA menores de 2 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

Nuevas indicaciones:

ILARIS (canakinumab) es un inhibidor de la interleucina 1 beta indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios:
Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD)

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) en adultos y en niños de 2 años en adelante en los que la colquicina está contraindicada, no se tolera o no da lugar a una respuesta adecuada.

Ilaris también está indicado para el tratamiento de:

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) en pacientes mayores de 2 años de edad

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad confirmada a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Infecciones

Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

En pacientes con TRAPS, HIDS/MKD, FMF o SJIA no se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris si presentan infecciones activas que necesiten intervención médica.

Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas (como aspergilosis, micobacteriosis atípicas, herpes zóster) durante el tratamiento con Ilaris. No se puede descartar que exista una relación causal entre Ilaris y tales acontecimientos.

No se recomienda la administración de Ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón γ (IGRA) o una radiografía de tórax (pueden existir recomendaciones locales al respecto). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con Ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con Ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.

Tumores malignos

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con Ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL-1).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con Ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de Ilaris en más de 2500 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones severas de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris.

Neutropenia

Se ha observado neutropenia con fármacos inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutropenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento.

Síndrome de activación macrofágica (pacientes con SJIA)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno potencialmente mortal que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con SJIA, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la SJIA,

pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con SJIA, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 2500 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 350 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL-1 β , y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los acontecimientos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase ni la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris.

Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris.

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

Un total de 169 pacientes adultos y pediátricos con TRAPS, HIDS/MKD y FMF recibieron Ilaris en un ensayo clínico pivotal de fase III que consistió en un período de selección de 12 semanas (Parte I) y un período de tratamiento aleatorizado con doble enmascaramiento y comparación con placebo de 16 semanas (Parte II). Los pacientes tratados con Ilaris recibieron 150 mg por vía subcutánea o 2 mg/kg si pesaban ≤ 40 kg. En la Tabla 7-2 se muestran los datos de toxicidad de Ilaris comparándolos con los de los pacientes que recibieron placebo desde el período de tratamiento de 16 semanas (Parte II). Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas procedentes del ensayo clínico pivotal sobre síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF)

Reacciones adversas (COAS)	TRAPS, HIDS/MKD, FMF		Frecuencia combinada
	ILARIS N=169 n (%)	Placebo N=91 n (%)	

Reacciones adversas (COAS)	TRAPS, HIDS/MKD, FMF		Frecuencia combinada
	ILARIS N=169 n (%)	Placebo N=91 n (%)	
Infecciones e infestaciones			
Infecciones (p. ej., rinofaringitis, sinusitis, infección (vímica) de las vías respiratorias altas, amigdalitis, rinitis, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección ótica, gastroenteritis, faringitis, neumonía, candidiasis vulvovaginal, etc.).	72 (42,6%)	14 (15,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Reacciones en el lugar de la inyección ¹	17 (10,1%)	2 (2,2%)	Muy frecuente
Pruebas complementarias			
Disminución del número de neutrófilos (≥ Grado 2) ²	11 (6,5%)	3 (3,8%)	Frecuente
Disminución del número de plaquetas (≥ Grado 2) ³	1 (0,6%)	0 (0,0%)	Infrecuente

1 Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio.

2 Basado en 168 pacientes tratados con ILARIS y 79 pacientes que recibían placebo. Un paciente tuvo una infección de las vías respiratorias altas leve.

3 Basado en 169 pacientes tratados con ILARIS y 80 pacientes que recibían placebo. No se asoció con hemorragia.

Infecciones e infestaciones

Las infecciones de las vías respiratorias altas (24,9%) supusieron más de la mitad de los eventos notificados, seguidas de las infecciones óticas y las infecciones pulmonares y de las vías respiratorias bajas (4,1% respectivamente).

Población pediátrica

Entre los pacientes tratados con Ilaris, había 102 pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de Ilaris entre los pacientes pediátricos y la población general.

SJIA

En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 201 pacientes con SJIA de entre 2 y <20 años de edad. La seguridad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios pivotaes de fase III.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las

reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos pivotaes de pacientes con SJIA.

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I	Parte II		Ilaris N=43 n (%)	Placebo N=41 n (%)	
	Ilaris N=177 n (%)	Ilaris N=50 n (%)	Placebo N=50 n (%)			
Infecciones e infestaciones						
Infección (p. ej., rinofaringitis, infección [vímica] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
Trastorno gastrointestinal						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Reacciones en el lugar de la inyección*						
Leve	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderada	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio
Anomalías de laboratorio (SJIA)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$ en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se apreció un caso de CAN $< 0,5 \times 10^9/l$ en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ($< LIN$ y $> 75 \times 10^9/l$) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con Ilaris y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT) $> 3 \times$ límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con Ilaris (el 4,1%) y 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). En la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

Población geriátrica

El perfil toxicológico observado en pacientes mayores de 65 años no presenta diferencias significativas con respecto al de los pacientes más jóvenes.

2. Farmacología clínica

Modo de acción

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano, de isotipo IgG1/ κ , dirigido contra la interleucina 1 beta (IL-1 β) humana. Se fija específicamente y con gran afinidad a la IL-1 β humana y neutraliza su actividad biológica al bloquear su interacción con los receptores de las IL-1, con lo cual impide la activación génica inducida por la IL-1 β y la producción de mediadores inflamatorios, como la interleucina-6 o la ciclooxigenasa-2. Por consiguiente, el canakinumab es un fármaco apto para tratar enfermedades caracterizadas por la sobreproducción local o general de IL-1 β .

Farmacodinamia

La producción excesiva de IL-1 β en las enfermedades inflamatorias puede causar una inflamación local o general, un aumento de la producción de la proteína C-reactiva (PCR) o del amiloide A sérico (AAS) y fiebre.

SJIA

La artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) es una enfermedad autoinflamatoria grave producida por el sistema inmunitario innato a través de citocinas proinflamatorias, entre las que destaca la interleucina 1 beta (IL-1 β).

Las manifestaciones características de la SJIA son fiebre, exantema, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, poliserositis y artritis. El tratamiento con canakinumab produce una mejora rápida y duradera de las manifestaciones articulares y sistémicas de la SJIA, acompañada de una reducción significativa del número de

articulaciones inflamadas, la resolución rápida de la fiebre y una disminución de las proteínas de la fase aguda de la inflamación en la mayoría de los pacientes.

Farmacocinética

Distribución

El canakinumab se fija a la IL-1 β sérica. El volumen de distribución (V_{ss}) del canakinumab depende del peso corporal. Se ha estimado en 5,0 litros en un paciente con síndrome de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) que pesa 55 kg y en 3,2 litros en un paciente con SJIA de 33 kg. El cociente de acumulación previsto fue 1,3 y 1,6 veces mayor tras 6 meses de administración subcutánea de 150 mg de canakinumab cada 8 semanas y de 4 mg/kg cada 4 semanas, respectivamente.

Eliminación

La depuración (CL) del canakinumab depende del peso corporal. Se ha estimado en 0,14 litros/día en un paciente con síndrome de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) que pesa 55 kg y en 0,11 litros/día en un paciente con SJIA de 33 kg. Tras tomar en consideración las diferencias de peso corporal, no se observaron diferencias clínicamente significativas en las propiedades farmacocinéticas del canakinumab entre los pacientes con TRAPS, HIDS/MKD, FMF y SJIA.

No hay indicios de que la administración repetida se asocie a una depuración acelerada ni a cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas del canakinumab. No se observan diferencias farmacocinéticas vinculadas al sexo biológico o la edad tras corregir los datos en función del peso corporal.

Población pediátrica

En los pacientes pediátricos mayores de 4 años de edad, las concentraciones máximas de canakinumab se registran entre 2 y 7 días después de la administración subcutánea de una dosis única de 150 mg o 2 mg/kg de canakinumab. La vida media terminal oscila entre 22,9 y 25,7 días, de forma similar a lo observado en los adultos.

Las propiedades farmacocinéticas son similares en las poblaciones pediátricas con síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) y SJIA.

En la SJIA, los parámetros de exposición (como el AUC y la C_{máx}) entre los grupos de 2 a <20 años de edad son comparables tras la administración subcutánea de 4 mg/kg de canakinumab cada 4 semanas.

En los síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF), las concentraciones mínimas de los parámetros de exposición entre los grupos de 2 a <20 años de edad fueron comparables tras la administración subcutánea de 2 mg/kg de canakinumab cada 4 semanas.

Población geriátrica (mayores de 65 años)

No se observan variaciones en los parámetros farmacocinéticos, a juzgar por la depuración o los volúmenes de distribución, entre los pacientes geriátricos y los pacientes adultos menores de 65 años

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera pertinente esperar los resultados del estudio clínico en curso.

Adicionalmente, la Sala considera que deben allegarse estudios clínicos con comparador activo (ej: colchicina) dado que no encuentra justificación para utilizar placebo como grupo control.

Por último, la Sala considera que el interesado debe justificar la utilidad del producto en Colombia teniendo en cuenta la prevalencia de la enfermedad.

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.3.2 ZOMETA® 4mg/100mL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN/PERFUSIÓN

Expediente : 20039762
Radicado : 2016085290
Fecha : 24/06/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de plástico por 100mL de solución contiene 4mg de Ácido Zoledrónico

Forma farmacéutica: Solución para infusión/perfusión

Indicaciones: Tratamiento de la hipercalcemia maligna (HCM), definida como una concentración de calcio sérico corregida en función de la albúmina (CCA) > 12,0 mg/dl [3,0 MMOL/l]. Prevención de complicaciones óseas (fracturas patológicas, compresión medular, radioterapia o cirugía óseas, o hipercalcemia tumoral) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ácido zoledrónico, a otros bisfosfonatos o a cualquiera de los excipientes de zometa. Mujeres embarazadas o que estén amamantando. Precauciones y advertencias: generales: antes de administrar zometa debe comprobarse que todos los pacientes (incluidos los que padecen disfunción renal leve a moderada), estén suficientemente hidratados. Debe evitarse la hidratación excesiva en los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. Después de iniciar el

tratamiento con zometa deben vigilarse de cerca la creatinina sérica y los parámetros metabólicos relacionados con la hipercalcemia (concentraciones séricas de calcio corregidas en función de la albúmina, así como de fosfato y magnesio). Si se observa hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia, podría ser necesario administrar suplementos durante un periodo breve. Los pacientes con hipercalcemia no tratada presentan generalmente un cierto grado de disfunción renal, por lo que debe considerarse una supervisión cuidadosa de la función renal. Dado que zometa contiene el mismo principio activo que Aclasta[®] (ácido zoledrónico), los pacientes tratados con zometa no deben recibir Aclasta[®] en forma concomitante. Tampoco debe administrarse zometa junto con otros bisfosfonatos, ya que no se conocen los efectos conjuntos de estos fármacos. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de zometa en pacientes pediátricos. Aunque no se ha observado en ensayos clínicos con zometa, se han notificado casos de broncoconstricción en pacientes asmáticos alérgicos al ácido acetilsalicílico que estaban recibiendo bisfosfonatos. Disfunción renal disfunción hepática osteonecrosis de la mandíbula fracturas atípicas del fémur dolor osteomuscular

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Prospecto Internacional Ref. No. 2016-PSB/GLC-0806-s, con fecha de distribución 19 de Abril de 2016.
- Declaración Sucinta Ref. No. 2016-PSB/GLC-0806-s, con fecha de distribución 19 de Abril de 2016.

Nuevas indicaciones:

- Tratamiento de la hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM), definida por una concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina (cCa) > 12,0 mg/dl (3,0 mmol/l).
- Prevención de complicaciones óseas (fracturas patológicas, compresión medular, irradiación o cirugía ósea o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ácido zoledrónico, a otros bisfosfonatos o a cualquiera de los excipientes de la formulación de Zometa.
- Embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones

Generales

Antes de administrar Zometa hay que verificar que todos los pacientes, incluso los pacientes que padecen una disfunción renal leve o moderada, estén suficientemente hidratados.

Debe evitarse la hidratación excesiva en los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Después de iniciar el tratamiento con Zometa deben vigilarse atentamente la creatinina sérica y los parámetros metabólicos convencionales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio corregidas en función de la albúmina y las concentraciones séricas de fosfato y de magnesio. En caso de hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia puede que sea necesario administrar suplementos durante un período breve. Los pacientes con hipercalcemia no tratada presentan generalmente un cierto grado de disfunción renal, por lo que puede ser necesario vigilar estrechamente la función renal.

Zometa contiene el mismo principio activo que Aclasta® (ácido zoledrónico). Los pacientes tratados con Zometa no deben recibir Aclasta al mismo tiempo. Zometa tampoco debe administrarse con otros bisfosfonatos, pues no se conocen los efectos de la administración conjunta de tales fármacos.

Ha habido casos de broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico tratados con bisfosfonatos, pero dichos casos no se han observado en los ensayos clínicos con Zometa.

Disfunción renal

Los pacientes adultos con HEM y signos de disfunción renal deben ser objeto de una evaluación adecuada para determinar si los posibles beneficios del tratamiento con Zometa justifican los riesgos.

Antes de tomar la decisión de tratar a los pacientes con metástasis óseas para prevenir las complicaciones óseas se ha de tener presente que los efectos del tratamiento tardan entre 2 y 3 meses en manifestarse.

Los bisfosfonatos se han asociado a casos de deterioro de la función renal. Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal figuran la deshidratación, la disfunción renal preexistente, los múltiples ciclos de tratamiento con Zometa u otros bisfosfonatos, el uso de fármacos nefrotóxicos y los tiempos de infusión

inferiores a los recomendados. Aunque el riesgo disminuye cuando se tarda al menos 15 minutos en infundir la dosis de 4 mg de Zometa, esto no excluye un posible deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal y de progresión a insuficiencia renal y diálisis tras la administración de la dosis inicial o de una sola dosis de Zometa. También se han observado aumentos de la creatinina sérica en algunos pacientes tras la administración crónica de Zometa en las dosis recomendadas para la prevención de las complicaciones óseas, aunque son menos frecuentes.

Antes de cada administración de Zometa, debe determinarse la concentración sérica de creatinina. En caso de disfunción renal leve o moderada al comienzo del tratamiento con Zometa, se recomienda el empleo de dosis más bajas en todos los pacientes adultos, salvo si padecen HEM. En los pacientes que presenten signos de deterioro de la función renal durante el tratamiento no se reanudará la administración de Zometa hasta que las concentraciones de creatinina regresen a un valor que no difiera del inicial en más de un 10%.

No se recomienda el uso de Zometa en los pacientes con disfunción renal grave, pues se dispone de escasos datos farmacocinéticos y de toxicidad clínica en esta población y cabe la posibilidad de que se deteriore la función renal en los pacientes que reciben bisfosfonatos, como Zometa. En los ensayos clínicos, la disfunción renal grave se definió como una cifra inicial de creatinina sérica $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ en los pacientes con HEM, y $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ en el resto de los pacientes, respectivamente. En los estudios farmacocinéticos, la disfunción renal grave se definió como una depuración inicial de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$.

Disfunción hepática

Se dispone de pocos datos clínicos de pacientes con disfunción hepática grave, de modo que no pueden hacerse recomendaciones específicas en esta población de pacientes.

Osteonecrosis

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula, sobre todo en pacientes adultos con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa. Muchos de esos pacientes recibían asimismo quimioterapia y corticoesteroides. Muchos presentaban signos de infección local, incluso osteomielitis.

La experiencia adquirida desde la comercialización del medicamento y la literatura específica sugieren una mayor frecuencia de osteonecrosis de la mandíbula en ciertos tipos tumorales (cáncer de mama avanzado y mieloma múltiple) y situaciones odontológicas (extracción dental, enfermedad periodontal, traumatismos locales, como los producidos por prótesis dentales mal ajustadas).

Los pacientes deben mantener una buena higiene bucodental y, antes del tratamiento con bisfosfonatos, deben ser objeto de una exploración dental acompañada de odontología preventiva.

Mientras estén en tratamiento con bisfosfonatos, los pacientes deben evitar en lo posible las intervenciones odontológicas cruentas. Si el paciente desarrolla osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la intervención odontológica puede agravarla. No hay datos que indiquen si la retirada del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que necesitan procedimientos odontológicos. El criterio clínico del médico responsable deberá orientar el plan terapéutico de cada paciente en función de un balance de los beneficios y los riesgos individuales.

Osteonecrosis en otras localizaciones anatómicas

Se han notificado casos de osteonecrosis en otras localizaciones anatómicas, por ejemplo la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo, sobre todo en pacientes adultos con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa.

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur durante la administración de bisfosfonatos, sobre todo en los pacientes que recibían un tratamiento prolongado contra la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba del ensanchamiento supracondíleo. Tales fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes sienten dolor en el muslo o la ingle (a menudo asociado a signos radiológicos de fracturas por sobrecarga) varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Dado que estas fracturas suelen ser bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con Zometa que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. Se han descrito casos de consolidación deficiente de tales fracturas. Cuando se sospeche de una fractura atípica del fémur, deberá contemplarse la posibilidad de retirar el tratamiento con Zometa hasta que se efectúe la evaluación del paciente tomando en consideración los beneficios y los riesgos individuales. Aunque se han recibido comunicaciones de fracturas atípicas del fémur en pacientes tratados con Zometa, no se ha confirmado su relación de causalidad con Zometa.

Durante el tratamiento con Zometa se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle al médico, y en cualquier paciente que presente dichos síntomas se debe evaluar la presencia de una fractura parcial del fémur.

Dolor osteomuscular

Se han señalado casos de dolor óseo, articular o muscular intenso, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, como Zometa, después de la comercialización de tales medicamentos. El tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas oscilaba entre un día y varios meses después del inicio del tratamiento. En la mayoría de los pacientes los síntomas se aliviaron tras la retirada del tratamiento. Algunos experimentaron una recidiva de los síntomas cuando volvieron a recibir el mismo u otro bisfosfonato.

Hipocalcemia

Se han registrado casos de hipocalcemia en pacientes tratados con Zometa. También se han descrito arritmias cardíacas y eventos adversos de tipo neurológico (convulsiones, tetania e insensibilidad) secundarios a una hipocalcemia severa. En ciertos casos, la hipocalcemia puede llegar a ser mortal. Se aconseja cautela cuando Zometa se administre con otros hipocalcemiantes, pues éstos pueden ejercer un efecto sinérgico y producir una hipocalcemia severa. Es necesario determinar el calcio sérico y corregir la hipocalcemia antes de comenzar el tratamiento con Zometa. Los pacientes deben recibir suplementos suficientes de calcio y vitamina D.

Nuevas reacciones adversas:

Se incluye la reacción adversa en la sección Trastornos renales y urinarios: Raro: Síndrome de Fanconi adquirido.

Se adjunta información de soporte para la inclusión de esta reacción adversa:

2.5. Descripción general clínica. Fundamentos de cambios en la hoja de datos principal (CDS) / Información de producto: Síndrome de Fanconi adquirido.

Tabla 3: Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuente:	Anemia
Infrecuente:	Trombocitopenia, leucopenia
Raro:	Pancitopenia

Trastornos del sistema inmunitario

Infrecuente:	Reacción de hipersensibilidad
Raro:	Angioedema

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente:	Cefalea, parestesia
Infrecuente:	Mareos, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblores
Muy raro:	Convulsiones, hipoestesia y tetania (secundaria a hipocalcemia)

Trastornos psiquiátricos

Frecuente:	Trastorno del sueño
Infrecuente:	Ansiedad
Raro:	Estado de confusión

Trastornos oculares

Frecuente:	Conjuntivitis
Infrecuente:	Visión borrosa
Raro:	Uveitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuente:	Náuseas, vómitos, falta de apetito, estreñimiento
Infrecuente:	Diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad bucal

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Infrecuente:	Disnea, tos
Raro:	Neumopatía intersticial

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente:	Hiperhidrosis
Infrecuente:	Prurito, exantema (incluido exantema eritematoso y macular)

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuente:	Osteodinia*, mialgia*, artralgia*, dolor generalizado, rigidez articular
Infrecuente:	Osteonecrosis de la mandíbula, espasmos musculares*

Trastornos cardíacos

Raro:	Bradicardia, arritmia cardíaca (secundaria a hipocalcemia)
-------	--

Trastornos vasculares

Frecuente:	Hipertensión
Infrecuente:	Hipotensión

Trastornos renales y urinarios

Frecuente:	Disfunción renal
Infrecuente:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
Raro:	Síndrome de Fanconi adquirido

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Frecuente:	Reacción de fase aguda, fiebre (pirexia), síndrome pseudogripal (incluidos cansancio, escalofríos, malestar general y crisis vasomotoras), edema periférico, astenia
------------	--

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis (principalmente de la mandíbula, pero también en otras localizaciones anatómicas, por ejemplo la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo) sobre todo en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa. Muchos pacientes con osteonecrosis de la mandíbula presentaban signos de infección local, incluso osteomielitis, y la mayoría de las notificaciones se refieren a pacientes con cáncer que habían sido objeto de extracciones dentales o de otras intervenciones quirúrgicas dentales. La osteonecrosis mandibular comporta múltiples factores de riesgo bien documentados, entre ellos, el diagnóstico de cáncer, los tratamientos simultáneos (p. ej., quimioterapia, medicamentos antiangiogénicos, radioterapia, corticoesteroides) y cuadros comórbidos (p. ej., anemia, coagulopatías, infección, enfermedad bucal preexistente). Aunque no se ha confirmado la causalidad, conviene evitar las intervenciones quirúrgicas odontológicas, pues la recuperación puede ser lenta. Los datos sugieren una mayor frecuencia de osteonecrosis de la mandíbula en ciertos tipos tumorales (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple).

CONCEPTO: Revisada la documentación la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Prospecto Internacional Ref. No. 2016-PSB/GLC-0806-s, con fecha de distribución 19 de Abril de 2016.**
- **Declaración Sucinta Ref. No. 2016-PSB/GLC-0806-s, con fecha de distribución 19 de Abril de 2016.**

Nuevas indicaciones:

- **Tratamiento de la hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM), definida por una concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina (cCa) > 12,0 mg/dl (3,0 mmol/l).**
- **Prevención de complicaciones óseas (fracturas patológicas, compresión medular, irradiación o cirugía ósea o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso.**

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al ácido zoledrónico, a otros bisfosfonatos o a cualquiera de los excipientes de la formulación de Zometa.**

- Embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones

Generales

Antes de administrar Zometa hay que verificar que todos los pacientes, incluso los pacientes que padecen una disfunción renal leve o moderada, estén suficientemente hidratados.

Debe evitarse la hidratación excesiva en los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Después de iniciar el tratamiento con Zometa deben vigilarse atentamente la creatinina sérica y los parámetros metabólicos convencionales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio corregidas en función de la albúmina y las concentraciones séricas de fosfato y de magnesio. En caso de hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia puede que sea necesario administrar suplementos durante un período breve. Los pacientes con hipercalcemia no tratada presentan generalmente un cierto grado de disfunción renal, por lo que puede ser necesario vigilar estrechamente la función renal.

Zometa contiene el mismo principio activo que Aclasta® (ácido zoledrónico). Los pacientes tratados con Zometa no deben recibir Aclasta al mismo tiempo. Zometa tampoco debe administrarse con otros bisfosfonatos, pues no se conocen los efectos de la administración conjunta de tales fármacos.

Ha habido casos de broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico tratados con bisfosfonatos, pero dichos casos no se han observado en los ensayos clínicos con Zometa.

Disfunción renal

Los pacientes adultos con HEM y signos de disfunción renal deben ser objeto de una evaluación adecuada para determinar si los posibles beneficios del tratamiento con Zometa justifican los riesgos.

Antes de tomar la decisión de tratar a los pacientes con metástasis óseas para prevenir las complicaciones óseas se ha de tener presente que los efectos del tratamiento tardan entre 2 y 3 meses en manifestarse.

Los bisfosfonatos se han asociado a casos de deterioro de la función renal. Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal figuran la deshidratación, la disfunción renal preexistente, los múltiples ciclos de tratamiento con Zometa u otros bisfosfonatos, el uso de fármacos nefrotóxicos y los tiempos de infusión inferiores a los recomendados. Aunque el riesgo disminuye cuando se tarda al menos 15 minutos en infundir la dosis de 4 mg de

Zometa, esto no excluye un posible deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal y de progresión a insuficiencia renal y diálisis tras la administración de la dosis inicial o de una sola dosis de Zometa. También se han observado aumentos de la creatinina sérica en algunos pacientes tras la administración crónica de Zometa en las dosis recomendadas para la prevención de las complicaciones óseas, aunque son menos frecuentes.

Antes de cada administración de Zometa, debe determinarse la concentración sérica de creatinina. En caso de disfunción renal leve o moderada al comienzo del tratamiento con Zometa, se recomienda el empleo de dosis más bajas en todos los pacientes adultos, salvo si padecen HEM. En los pacientes que presenten signos de deterioro de la función renal durante el tratamiento no se reanuda la administración de Zometa hasta que las concentraciones de creatinina regresen a un valor que no difiera del inicial en más de un 10%.

No se recomienda el uso de Zometa en los pacientes con disfunción renal grave, pues se dispone de escasos datos farmacocinéticos y de toxicidad clínica en esta población y cabe la posibilidad de que se deteriore la función renal en los pacientes que reciben bisfosfonatos, como Zometa. En los ensayos clínicos, la disfunción renal grave se definió como una cifra inicial de creatinina sérica ≥ 400 $\mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5$ mg/dl en los pacientes con HEM, y ≥ 265 $\mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0$ mg/dl en el resto de los pacientes, respectivamente. En los estudios farmacocinéticos, la disfunción renal grave se definió como una depuración inicial de creatinina < 30 ml/min .

Disfunción hepática

Se dispone de pocos datos clínicos de pacientes con disfunción hepática grave, de modo que no pueden hacerse recomendaciones específicas en esta población de pacientes.

Osteonecrosis

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula, sobre todo en pacientes adultos con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa. Muchos de esos pacientes recibían asimismo quimioterapia y corticoesteroides. Muchos presentaban signos de infección local, incluso osteomielitis.

La experiencia adquirida desde la comercialización del medicamento y la literatura específica sugieren una mayor frecuencia de osteonecrosis de la mandíbula en ciertos tipos tumorales (cáncer de mama avanzado y mieloma múltiple) y situaciones odontológicas (extracción dental, enfermedad periodontal, traumatismos locales, como los producidos por prótesis dentales mal ajustadas).

Los pacientes deben mantener una buena higiene bucodental y, antes del tratamiento con bisfosfonatos, deben ser objeto de una exploración dental acompañada de odontología preventiva.

Mientras estén en tratamiento con bisfosfonatos, los pacientes deben evitar en lo posible las intervenciones odontológicas cruentas. Si el paciente desarrolla osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la intervención odontológica puede agravarla. No hay datos que indiquen si la retirada del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que necesitan procedimientos odontológicos. El criterio clínico del médico responsable deberá orientar el plan terapéutico de cada paciente en función de un balance de los beneficios y los riesgos individuales.

Osteonecrosis en otras localizaciones anatómicas

Se han notificado casos de osteonecrosis en otras localizaciones anatómicas, por ejemplo la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo, sobre todo en pacientes adultos con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa.

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur durante la administración de bisfosfonatos, sobre todo en los pacientes que recibían un tratamiento prolongado contra la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba del ensanchamiento supracondíleo. Tales fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes sienten dolor en el muslo o la ingle (a menudo asociado a signos radiológicos de fracturas por sobrecarga) varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Dado que estas fracturas suelen ser bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con Zometa que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. Se han descrito casos de consolidación deficiente de tales fracturas. Cuando se sospeche de una fractura atípica del fémur, deberá contemplarse la posibilidad de retirar el tratamiento con Zometa hasta que se efectúe la evaluación del paciente tomando en consideración los beneficios y los riesgos individuales. Aunque se han recibido comunicaciones de fracturas atípicas del fémur en pacientes tratados con Zometa, no se ha confirmado su relación de causalidad con Zometa.

Durante el tratamiento con Zometa se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle al médico, y en cualquier paciente que presente dichos síntomas se debe evaluar la presencia de una fractura parcial del fémur.

Dolor osteomuscular

Se han señalado casos de dolor óseo, articular o muscular intenso, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, como Zometa, después de la comercialización de tales medicamentos. El tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas oscilaba entre un día y varios meses después del inicio del tratamiento. En la mayoría de los pacientes los síntomas se aliviaron tras la retirada del tratamiento. Algunos experimentaron una recidiva de los síntomas cuando volvieron a recibir el mismo u otro bisfosfonato.

Hipocalcemia

Se han registrado casos de hipocalcemia en pacientes tratados con Zometa. También se han descrito arritmias cardíacas y eventos adversos de tipo neurológico (convulsiones, tetania e insensibilidad) secundarios a una hipocalcemia severa. En ciertos casos, la hipocalcemia puede llegar a ser mortal. Se aconseja cautela cuando Zometa se administre con otros hipocalcemiante, pues éstos pueden ejercer un efecto sinérgico y producir una hipocalcemia severa. Es necesario determinar el calcio sérico y corregir la hipocalcemia antes de comenzar el tratamiento con Zometa. Los pacientes deben recibir suplementos suficientes de calcio y vitamina D.

Nuevas reacciones adversas:

Se incluye la reacción adversa en la sección Trastornos renales y urinarios: Raro: Síndrome de Fanconi adquirido.

Se adjunta información de soporte para la inclusión de esta reacción adversa:

2.5. Descripción general clínica. Fundamentos de cambios en la hoja de datos principal (CDS) / Información de producto: Síndrome de Fanconi adquirido.

Tabla 3: Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuente:	Anemia
Infrecuente:	Trombocitopenia, leucopenia
Raro:	Pancitopenia

Trastornos del sistema inmunitario

Infrecuente:	Reacción de hipersensibilidad
Raro:	Angioedema

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente:	Cefalea, parestesia
Infrecuente:	Mareos, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblores
Muy raro:	Convulsiones, hipoestesia y tetania (secundaria a hipocalcemia)

Trastornos psiquiátricos

Frecuente:	Trastorno del sueño
Infrecuente:	Ansiedad
Raro:	Estado de confusión

Trastornos oculares

Frecuente:	Conjuntivitis
Infrecuente:	Visión borrosa
Raro:	Uveitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuente:	Náuseas, vómitos, falta de apetito, estreñimiento
Infrecuente:	Diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad bucal

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Infrecuente:	Disnea, tos
Raro:	Neumopatía intersticial

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente:	Hiperhidrosis
Infrecuente:	Prurito, exantema (incluido exantema eritematoso y macular)

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuente:	Osteodinia*, mialgia*, artralgia*, dolor generalizado, rigidez articular
Infrecuente:	Osteonecrosis de la mandíbula, espasmos musculares*

Trastornos cardíacos

Raro:	Bradicardia, arritmia cardíaca (secundaria a hipocalcemia)
-------	--

Trastornos vasculares

Frecuente:	Hipertensión
Infrecuente:	Hipotensión

Trastornos renales y urinarios

Frecuente:	Disfunción renal
Infrecuente:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
Raro:	Síndrome de Fanconi adquirido

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Frecuente:	Reacción de fase aguda, fiebre (pirexia), síndrome pseudogripal (incluidos cansancio, escalofríos, malestar general y crisis vasomotoras), edema periférico, astenia
------------	--

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis (principalmente de la mandíbula, pero también en otras localizaciones anatómicas, por ejemplo la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo) sobre todo en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa. Muchos pacientes con osteonecrosis de la mandíbula presentaban signos de infección local, incluso osteomielitis, y la mayoría de las notificaciones se refieren a pacientes con cáncer que habían sido objeto de extracciones dentales o de otras intervenciones quirúrgicas dentales. La osteonecrosis mandibular comporta múltiples factores de riesgo bien documentados, entre ellos, el diagnóstico de cáncer, los tratamientos simultáneos (p. ej., quimioterapia, medicamentos antiangiogénicos, radioterapia, corticoesteroides) y cuadros comórbidos (p. ej., anemia, coagulopatías, infección, enfermedad bucal preexistente). Aunque no se ha confirmado la causalidad, conviene evitar las intervenciones quirúrgicas odontológicas, pues la recuperación puede ser lenta. Los datos sugieren una mayor frecuencia de osteonecrosis de la mandíbula en ciertos tipos tumorales (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple).

3.3.3 REVLIMID® 5 mg CAPSULAS

Expediente : 19999701
 Radicado : 2015126542 / 2016085239
 Fecha : 24/06/2016
 Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 5mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia, menores de 18 años y pacientes con insuficiencia renal. Acontecimiento tromboémbolicas arteriales y venosos asociados al uso de este medicamento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016006155 emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.3.1., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Aprobación de inserto versión REV PI COL_SIN MCL_003/MAR/15 (REV 20 03/15)

Nuevas indicaciones:

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q.
En mieloma múltiple en combinación con dexametasona.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2015, numeral 3.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Aprobación de inserto versión REV PI COL_SIN MCL_003/MAR/15 (REV 20 03/15)

Nuevas indicaciones:

**Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q.
En mieloma múltiple en combinación con dexametasona.**

3.3.4 VOLTAREN EMULGEL FORTE 2.32%

Expediente : 20058288
Radicado : 2016088154
Fecha : 30/06/2016
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100g de gel contiene 2g de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Gel Tópico

Indicaciones: Alivio de dolores musculares y espalda, dolor reumático, golpes, torceduras y esguinces. Reduce el edema y alivia el dolor en casos de inflamación traumática o reumática. Para el alivio del dolor asociado con artritis leve de rodilla y dedos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación. Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica que puede incluir síntomas como: erupciones en la piel como ampollas o urticaria,

inflamación en la cara o lengua, ataque asmático, o rinitis aguda después de utilizar diclofenaco o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (aine)/analgésico como ácido acetilsalicílico o ibuprofeno.

Precauciones y advertencias: no utilice voltaren[®] gel 2.32% en caso de que esté embarazada, especialmente durante el último trimestre del embarazo debido a la posibilidad de inercia uterina y/o cierre prematuro del ductus arterioso. Voltaren[®] gel 2.32%[®] no debe ser utilizado durante el período de lactancia. Si hay razones de peso para usarlo, este no debe ser aplicado en los pechos y por períodos prolongados.

Aplicar voltaren[®] gel 2.32% solamente sobre la piel intacta; evite la aplicación sobre la piel lesionada, irritada, o heridas abiertas. Así mismo evite la aplicación en los ojos o cerca de los mismos. Si esto ocurre, lavar con abundante agua y consultar con el médico.

Voltaren[®] gel 2.32% se puede utilizar con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético. Voltaren[®] gel 2.32% no debe ser ingerido.

Descontinúe el tratamiento si se desarrolla un rash en la piel luego de la aplicación del producto.

La formulación contiene propilenglicol y butilhidroxitolueno, los cuales pueden causar irritación en la piel en algunas personas. Siga correctamente el modo de empleo. Solo para uso externo. No exceda la dosis indicada, ni utilice por más de dos semanas en casos de golpes en músculos o articulaciones y tendinitis, o por más de tres semanas en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando voltaren[®] gel 2.32% es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su doctor, si los síntomas persisten o empeoran después de 7 días. Voltaren[®] gel 2.32% no debe ser utilizado en niños menores de 12 años de edad.

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto Versión 01 (Junio de 2016) PIL 2015-Dec-15/01-S.
- Información para prescribir Versión 01 (Junio de 2016) CDS 2016-May-25/01-T.

Nueva dosificación:

Información para prescribir:

Dosis y administración

Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante

Aplicar frotando suavemente en la piel sobre el área afectada 2 veces al día (en la mañana y en la noche). La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza o una nuez) de gel es suficiente para tratar un área de 400 – 800 cm². Lavar las manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio a ser tratado.

La duración del tratamiento depende de la indicación y la respuesta clínica. El producto no debe ser usado utilizar por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando Voltaren Emulgel Forte 2.32% es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora dentro de los 7 días o si esta empeora.

Voltaren Emulgel Forte 2.32% no es recomendado para su uso en menores de 12 años. La dosis usual en los adultos de Voltaren Emulgel Forte 2.32% puede ser usada en personas mayores de 65 años de edad.

No exceder la dosis indicada.

Nuevas indicaciones:

Información para prescribir:

Analgésico - Antiinflamatorio

Usos

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos, trauma en los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas).
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo codo de tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla y dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

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 indicaciones de uso)

Información para el consumidor:

¿Cómo actúa Voltaren® Emulgel® Forte 2,32%?

Su principio activo es diclofenaco el cual pertenece a una clase terapéutica que se denomina “antiinflamatorios no esteroideos” (AINES). Esta especialmente diseñado para frotarlo sobre la piel mejorando su permeabilidad. Actúa en tejidos inflamados profundos.

¿Para qué sirve Voltaren® Emulgel® Forte 2,32%?

Se utiliza para aliviar el dolor, reducir la inflamación y edema en un número de condiciones dolorosas que afectan las articulaciones y los músculos.

Puede ser usado para tratar:

- Lesiones de músculos y articulaciones como por ejemplo golpes, contusiones, esguinces, dolor de espalda y lesiones deportivas, aliviando el dolor rápidamente incluyendo el dolor moderado a fuerte, mejorando la movilidad del paciente y ayudando a recuperar la función normal.
- Tendinitis (por ejemplo codo de tenista), inflamación alrededor del codo o rodilla.
- Artritis moderada de rodilla y dedos

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Información para prescribir:

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido-acetilsalicílico u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).
- Durante el último trimestre del embarazo.

Precauciones y advertencias:

La posibilidad de eventos adversos sistémicos resultantes de la aplicación de Voltaren Emulgel Forte 2.32% no puede ser excluida si el producto es usado en área amplias de la piel y por un período de tiempo prolongado.

Aplicar solamente sobre la piel intacta que no presente lesión o enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No debe permitirse el contacto con los ojos o membranas mucosas, ni debe ser ingerido. Suspenda el tratamiento si se

desarrolla una erupción luego de aplicar el producto. Puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

La formulación contiene:

Propilenglicol: Puede causar irritación moderada y localizada en la piel de algunas personas.

Butilhidroxitolueno: Puede causar reacciones locales de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación en los ojos y membranas mucosas.

Uso en embarazo y lactancia:

El uso de diclofenaco en mujeres embarazadas no ha sido estudiado, por lo tanto no debe ser usado durante el embarazo. El producto está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo, debido a la posibilidad de inercia uterina, insuficiencia renal fetal con posterior oligohidramnios y/o cierre prematuro del ductus arterioso. Los estudios en animales no han mostrado efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se conoce si el diclofenaco tópico es excretado en la leche materna, por lo tanto no se recomienda el uso de Voltaren Emulgel Forte 2.32% durante la lactancia. Si hay razones de peso para su uso, no se debe aplicar sobre los senos o a grandes áreas de piel, ni debe ser utilizado por un período prolongado.

Información para el consumidor:

¿Cuándo no debe usarse Voltaren® Emulgel® Forte 2,32%?

No debe usar el producto si:

- Es alérgico o hipersensible al diclofenaco o a cualquiera de los componentes enumerados en la sección “¿Qué contiene Voltaren® Emulgel® Forte 2,32%?”.
- Presenta síntomas de una reacción alérgica que puede incluir sibilancias o dificultad para respirar (asma); erupciones en la piel con ampollas o ronchas, inflamación de la cara o lengua, flujo nasal.
- Esta dentro de los últimos 3 meses de embarazo.

Precauciones y advertencias:

¿Qué precauciones deben tomarse cuando se usa Voltaren® Emulgel® Forte 2,32%?

Aplicar solamente sobre la piel intacta; no usarlo sobre piel con cortadas, heridas abiertas o que presenta erupciones o eczema. Suspenda si se desarrollan erupciones en la piel luego de la aplicación del producto. Se debe evitar aplicarlo en grandes extensiones de piel o por más tiempo del recomendado de uso, a menos de que así lo recomiende su médico.

Únicamente es para uso externo, no lo use en la boca, no ingerir y lavar las manos después de aplicarlo. Evite la aplicación en los ojos. Si esto ocurre, debe lavarlos con abundante agua y consultar con el médico.

Consultar a su médico si la condición no mejora dentro de los 7 días o si esta empeora. Voltaren® Emulgel® Forte 2,32% puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

La formulación contiene propilenglicol el cual puede causar irritaciones moderadas en la piel de algunas personas y butilhidroxitolueno el cual puede causar reacciones locales en la piel, por ejemplo, dermatitis de contacto o irritación en los ojos y membranas mucosas.

Embarazo y lactancia:

¿Puede ser utilizado Voltaren® Emulgel® Forte 2,32% durante el embarazo o el período de lactancia?

Si usted está embarazada ó en período de lactancia ó piensa que puede estar embarazada o está planeando tener un bebe, consulte con su doctor o profesional de la salud antes de tomar este producto:

- No utilice Voltaren® Emulgel® Forte 2,32% en caso de que esté embarazada, especialmente durante los últimos 3 meses del embarazo, ya que podría afectar al feto o causar problemas durante el parto.
- No utilice el producto si está en período de lactancia.

Nuevas reacciones adversas:

Información para prescribir:

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$).

Infecciones o infestaciones: Muy rara: Rash pustural

Trastornos del sistema inmune: Muy rara: Hipersensibilidad (incluyendo urticaria), angioedema

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Muy rara: Asma

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Comunes: Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito

Rara: Dermatitis ampollosa

Muy rara: Reacción de hipersensibilidad

Información para el consumidor:

¿Qué reacciones secundarias puede causar Voltaren® Emulgel® Forte 2,32%?

Al igual que todos los medicamentos, el producto puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos raros y muy raros pueden ser serios. Si experimenta alguno de los siguientes signos de alergia, SUSPENDA el uso del producto y consulte a su doctor inmediatamente:

- Erupciones en la piel con ampollas, urticaria (pueden afectar entre 1 a 10 en cada 10.000 personas)
- Sibilancias, dificultad para respirar ó sensación de opresión en el pecho (asma) (pueden afectar a menos de 1 en cada 10.000 personas)
- Inflamación de la cara, labios, lengua o garganta (pueden afectar a menos de 1 en cada 10.000 personas).

Otros efectos adversos que pueden ocurrir son generalmente leves y pasajeros (si le preocupa, consulte con su doctor o profesional de la salud).

Efectos adversos comunes (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 personas)

- Erupciones en la piel, enrojecimiento o picazón de la piel.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar a menos de 1 en cada 10.000 personas)

- La piel puede estar más sensible al sol. Como posibles signos están quemadura solar con picazón, hinchazón y ampollas

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.

3.3.5 VOLTAREN EMULGEL

Expediente : 227297

Radicado : 2016088153

Fecha : 30/06/2016

Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100g de gel contiene 1g de Diclofenaco Sódico.

Forma farmacéutica: Gel Tópico

Indicaciones: Coadyuvante el tratamiento de inflamaciones de origen traumático, formas localizadas de traumatismo extraarticular y afecciones reumáticas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes. Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica que puede incluir síntomas como: erupciones en la piel como ampollas o urticaria, inflamación en la cara o lengua, ataque asmático, o rinitis aguda después de utilizar diclofenaco o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (aine)/analgésico como ácido acetilsalicílico o ibuprofeno. Precauciones y advertencias: aplicar voltaren® emulgel® solamente sobre la piel intacta; evite la aplicación sobre la piel irritada, heridas abiertas o membranas mucosas. Así mismo evite la aplicación en los ojos o cerca de los mismos. Si esto ocurre, lavar con abundante agua y consultar con el médico. Voltaren® emulgel® se puede utilizar con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético. Voltaren® emulgel® no debe ser ingerido. La formulación contiene propilenglicol y benzilbenzoato, los cuales pueden causar irritación en la piel en algunas personas

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto Versión 01 (Junio de 2016) PIL 2015-Dec-15/01-S.
- Información para el prescriptor Versión 01 (Junio de 2016) CDS 2016-May-25/01-T.

Nuevas dosificación:

Dosis y modo de empleo

Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante:

Aplicar frotando suavemente sobre el área afectada 3 o 4 veces al día. La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4 g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) es suficiente para tratar un área de 400 – 800 cm². Lavar las manos luego de la aplicación de Voltaren Emulgel, a menos que estas sean el sitio a ser tratado

La duración del tratamiento depende de la indicación y la respuesta clínica. El producto no debe ser usado utilizar por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o

reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando Voltaren Emulgel es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora dentro de los 7 días o si esta empeora. Voltaren Emulgel no es recomendado para su uso en menores de 12 años. La dosis usual en los adultos de Voltaren Emulgel puede ser usada en personas mayores de 65 años de edad.

No exceder la dosis indicada

Nuevas indicaciones:

Información para prescribir:

Analgésico y Antiinflamatorio

Usos: Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos, trauma en los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas).
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo codo de tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla y dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Información para el consumidor:

¿Cómo actúa Voltaren® Emulgel®?

Su principio activo es diclofenaco, el cual pertenece a una clase terapéutica que se denomina «antiinflamatorios no esteroideos» (AINEs), Esta especialmente diseñado para frotarlo sobre la piel

¿Para qué sirve Voltaren® Emulgel®?

Se utiliza para aliviar el dolor, reducir la inflamación y edema en un número de condiciones dolorosas que afectan las articulaciones y los músculos y acorta el tiempo para recuperar la función normal.

Puede ser usado para tratar:

- Lesiones de músculos y articulaciones como por ejemplo golpes, contusiones, esguinces, dolor de espalda y lesiones deportivas, aliviando el dolor rápidamente incluyendo el dolor moderado a fuerte, mejorando la movilidad del paciente y ayudando a recuperar la función normal.
- Tendinitis (por ejemplo codo de tenista), inflamación alrededor del codo o rodilla.
- Artritis moderada de rodilla y dedos

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Información para prescribir:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido-acetilsalicílico u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).
- Durante el último trimestre del embarazo.

Precauciones y advertencias:

La posibilidad de eventos adversos sistémicos resultantes de la aplicación de Voltaren Emulgel no puede ser excluida si el producto es usado en área amplias de la piel y por un período de tiempo prolongado.

Aplicar solamente sobre la piel intacta que no presente lesión o enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No debe permitirse el contacto con los ojos o membranas mucosas, ni debe ser ingerido. Suspenda el tratamiento si se desarrolla una erupción luego de aplicar el producto. Puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

La formulación contiene:

Propilenglicol y Bezilbenzoato: Pueden causar irritación moderada y localizada en la piel de algunas personas.

Uso en embarazo y lactancia: El uso de diclofenaco en mujeres embarazadas no ha sido estudiado, por lo tanto no debe ser usado durante el embarazo. El producto está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo, debido a la posibilidad de inercia uterina, insuficiencia renal fetal con posterior oligohidramnios y/o cierre prematuro del ductus arterioso. Los estudios en animales no han mostrado efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se conoce si el diclofenaco tópico es excretado en la leche materna, por lo tanto no se recomienda el uso de Voltaren Emulgel durante la lactancia. Si hay razones de peso

para su uso, no se debe aplicar sobre los senos o a grandes áreas de piel, ni debe ser utilizado por un período prolongado.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el uso de diclofenaco tópico y sus efectos en la fertilidad de humanos.

Información para el consumidor:

Contraindicaciones

¿Cuándo no debe usarse Voltaren® Emulgel®?

No debe usar el producto si:

- Es alérgico o hipersensible al diclofenaco o a cualquiera de los componentes enumerados en la sección “¿Qué contiene Voltaren® Emulgel®?”.
- Presenta síntomas de una reacción alérgica que puede incluir sibilancias o dificultad para respirar (asma); erupciones en la piel con ampollas o ronchas, inflamación de la cara o lengua, flujo nasal.
- Esta dentro de los últimos 3 meses del embarazo.

Precauciones y advertencias:

¿Qué precauciones deben tomarse cuando se usa Voltaren® Emulgel®?

Aplicar solamente sobre la piel intacta; no usarlo sobre piel con cortadas, heridas abiertas o que presenta erupciones o eczema. Suspenda si se desarrollan erupciones en la piel luego de la aplicación del producto. Se debe evitar aplicarlo en grandes extensiones de piel o por más tiempo del recomendado de uso, a menos de que así lo recomiende su médico.

Únicamente es para uso externo, no lo use en la boca, no ingerir y lavar las manos después de aplicarlo. Evite la aplicación en los ojos. Si esto ocurre, debe lavarlos con abundante agua y consultar con el médico.

Consultar a su médico si la condición no mejora o si esta empeora.

Voltaren® Emulgel® puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

La formulación contiene propilenglicol y benzilbenzoato los cuales pueden causar irritaciones moderadas en la piel, de algunas personas.

Embarazo y lactancia:

¿Puede ser utilizado Voltaren® Emulgel® durante el embarazo o el período de lactancia?

Si usted está embarazada ó en período de lactancia ó piensa que puede estar embarazada o está planeando tener un bebe, consulte con su doctor o profesional de la salud antes de tomar este producto:

- No utilice Voltaren[®] Emulgel[®] en caso de que esté embarazada, especialmente durante los últimos 3 meses del embarazo, ya que podría afectar al feto o causar problemas durante el parto.
- No utilice el producto durante el período de lactancia.

Nuevas reacciones adversas:

Información para prescribir:

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$).

Infecciones o infestaciones: Muy rara: Rash pustural

Trastornos del sistema inmune: Muy rara: Hipersensibilidad (incluyendo urticaria), angioedema.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Muy rara: Asma

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Comunes: Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito

Rara: Dermatitis ampollosa

Muy rara: Reacción de hipersensibilidad.

Información para el consumidor:

Reacciones Adversas:

¿Qué reacciones secundarias puede causar Voltaren[®] Emulgel[®]?

Al igual que todos los medicamentos, el producto puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos raros y muy raros pueden ser serios. Si experimenta alguno de los siguientes signos de alergia, suspenda el uso del producto y consulte a su doctor inmediatamente:

- Erupciones en la piel con ampollas, ronchas (pueden afectar entre 1 a 10 en cada 10.000 personas)
- Sibilancias, dificultad para respirar o sensación de opresión en el pecho (asma) (pueden afectar a menos de 1 en cada 10.000 personas)
- Inflamación de la cara, labios, lengua o garganta (pueden afectar a menos de 1 en cada 10.000 personas).

Otros efectos adversos que pueden ocurrir son generalmente leves y pasajeros (si le preocupa, consulte con su doctor o profesional de la salud).

Efectos adversos comunes (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 personas)

- Erupciones en la piel, enrojecimiento o picazón de la piel.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar a menos de 1 en cada 10.000 personas)

- La piel puede estar más sensible al sol. Como posibles signos están quemadura solar con picazón, hinchazón y ampollas

CONCEPTO: Revisada la documentación la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto Versión 01 (Junio de 2016) PIL 2015-Dec-15/01-S.**
- **Información para el prescriptor Versión 01 (Junio de 2016) CDS 2016-May-25/01-T.**

Nuevas dosificación:

Dosis y modo de empleo

Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante:

Aplicar frotando suavemente sobre el área afectada 3 o 4 veces al día. La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4 g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) es suficiente para tratar un área de 400 – 800 cm². Lavar las manos luego de la aplicación de Voltaren Emulgel, a menos que estas sean el sitio a ser tratado

La duración del tratamiento depende de la indicación y la respuesta clínica. El producto no debe ser usado utilizar por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando Voltaren Emulgel es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora dentro de los 7 días o si esta empeora.

Voltaren Emulgel no es recomendado para su uso en menores de 12 años.

La dosis usual en los adultos de Voltaren Emulgel puede ser usada en personas mayores de 65 años de edad.

No exceder la dosis indicada

Nuevas indicaciones: Analgésico y Antiinflamatorio

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos, trauma en los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas).
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo codo de tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla y dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido-acetilsalicílico u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).
- Durante el último trimestre del embarazo.

Precauciones y advertencias:

La posibilidad de eventos adversos sistémicos resultantes de la aplicación de Voltaren Emulgel no puede ser excluida si el producto es usado en área amplias de la piel y por un período de tiempo prolongado.

Aplicar solamente sobre la piel intacta que no presente lesión o enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No debe permitirse el contacto con los ojos o membranas mucosas, ni debe ser ingerido. Suspenda el tratamiento si se desarrolla una erupción luego de aplicar el producto. Puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

La formulación contiene:

Propilenglicol y Bezilbenzoato: Pueden causar irritación moderada y localizada en la piel de algunas personas.

Uso en embarazo y lactancia: El uso de diclofenaco en mujeres embarazadas no ha sido estudiado, por lo tanto no debe ser usado durante el embarazo. El producto está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo, debido a la posibilidad de inercia uterina, insuficiencia renal fetal con posterior oligohidramnios y/o cierre prematuro del ductus arterioso. Los estudios en animales no han mostrado efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se conoce si el diclofenaco tópico es excretado en la leche materna, por lo tanto no se recomienda el uso de Voltaren Emulgel durante la lactancia. Si hay razones de peso para su uso, no se debe aplicar sobre los senos o a grandes áreas de piel, ni debe ser utilizado por un período prolongado.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el uso de diclofenaco tópico y sus efectos en la fertilidad de humanos.

Nuevas reacciones adversas:

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$).

Infecciones o infestaciones: Muy rara: Rash pustural

Trastornos del sistema inmune: Muy rara: Hipersensibilidad (incluyendo urticaria), angioedema.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Muy rara: Asma

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Comunes: Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito

Rara: Dermatitis ampollosa

Muy rara: Reacción de hipersensibilidad.

3.3.6 ESMYA 5 mg

Expediente : 20074631
 Radicado : 2016089736
 Fecha : 05/07/2016
 Interesado : Gedeon Richter Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 5mg de Acetato de Ulipristal

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

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

Embarazo y lactancia. Hemorragias genitales de etiología desconocida o por motivos diferentes a los miomas uterinos. Cáncer uterino, cervical, ovárico o mamario

Precauciones y advertencias:

El acetato de ulipristal sólo debe prescribirse tras un diagnóstico meticuloso. Antes de prescribir el tratamiento, se debe asegurar de que la paciente no está embarazada.

Anticoncepción: no se recomienda el uso simultáneo de medicamentos orales que contengan progestágenos solos, de dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos, ni de anticonceptivos orales combinados. Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de acetato de ulipristal desarrollan anovulación, se recomienda usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento.

Insuficiencia renal: no se espera que la insuficiencia renal altere significativamente la eliminación de acetato de ulipristal. Dada la ausencia de estudios específicos, no se recomienda utilizar acetato de ulipristal en pacientes con insuficiencia renal grave a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente.

Insuficiencia hepática: no se dispone de experiencia terapéutica con el acetato de ulipristal en pacientes con insuficiencia hepática. Se espera que la insuficiencia hepática altere la eliminación de acetato de ulipristal, provocando una mayor exposición al fármaco. Este hecho no se considera clínicamente relevante en las pacientes con alteración leve de la función hepática, sin embargo, no se recomienda utilizar acetato de ulipristal en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente.

Uso de otros medicamentos: no se recomienda coadministrar inhibidores moderados (por ejemplo, eritromicina, zumo de pomelo, verapamilo) o potentes (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, nefazodona, itraconazol, telitromicina, claritromicina) de la cyp3a4 y acetato de ulipristal. No se recomienda el uso simultáneo de acetato de ulipristal y de inductores potentes de la cyp3a4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, primidona, hipérico, efavirenz, nevirapina, uso prolongado de ritonavir).

Pacientes asmáticas: no se recomienda el uso de acetato de ulipristal en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlado con glucocorticoides orales.

Cambios en el endometrio: el acetato de ulipristal ejerce una acción farmacodinámica específica sobre el endometrio. Puede producirse un engrosamiento del endometrio. Si el engrosamiento endometrial persiste después de los 3 meses posteriores al cese del tratamiento y tras el regreso de las menstruaciones, puede ser necesario investigar este hecho empleando la práctica clínica habitual, a fin de excluir afecciones subyacentes. En las pacientes tratadas con acetato de ulipristal pueden observarse cambios en las características histológicas del endometrio, estos cambios son reversibles tras el cese del tratamiento. Dichos cambios histológicos se denominan "cambios endometriales asociados a moduladores del receptor de la progesterona" (paec, por sus siglas en inglés) y no deben confundirse con una hiperplasia endometrial. Se recomiendan únicamente dos períodos de tratamiento. Ninguno de los dos períodos de tratamiento debe ser superior a 3 meses de duración, puesto que se desconoce el riesgo de efectos adversos sobre el endometrio en el caso de continuarse con el tratamiento.

Patrón menstrual: debe informarse a las pacientes de que el tratamiento con acetato de ulipristal habitualmente produce una notable reducción de las hemorragias menstruales (amenorrea) en el curso de los primeros 10 días de tratamiento. Si persisten hemorragias excesivas, las pacientes deben comunicárselo a su médico. En general, los ciclos menstruales vuelven a la normalidad dentro de un plazo de 4 semanas posterior al final del tratamiento.

Fertilidad: aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de acetato de ulipristal desarrollan anovulación, sin embargo, no se ha estudiado el nivel de fertilidad en mujeres que tomen varias dosis de acetato de ulipristal.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 02.
- Información para prescribir versión 02.

Nuevas indicaciones:

El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

CONCEPTO: Revisada la documentación la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto versión 02.**
- **Información para prescribir versión 02.**

Nuevas indicaciones:

El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

3.3.7 MESNA (MERCAPTO ETANO SULFONATO SODICO)

Expediente : 20079204
 Radicado : 2016089019
 Fecha : 01/07/2016
 Interesado : AL Pharma S.A.

Composición: Cada ampolla por 4mL contiene 400mg de Mesna

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Para la prevención de la toxicidad del urotelio que incluye cistitis hemorrágica, microhematuria y macrohematuria en pacientes tratados con ifosfamida y ciclofosfamida, en dosis consideradas urotóxicas.

Contraindicaciones:

Mesna está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al mesna u otros compuestos tiolicos.

Precauciones y advertencias:

Se puede producir toxicidad del alcohol de bencilo en dosis altas. Se ha observado toxicidad dermatológica, incluyendo síntomas consistentes con una reacción cutánea con eosinofilia y sistémica, síndrome de stevens-johnson (SSJ), o necrólisis epidérmica tóxica (net), han ocurrido con la primera exposición a varios meses después de iniciar el

tratamiento; se debe discontinuar y acudir al médico si se produce alguna alteración. Evitar el uso en lactantes y recién nacidos, prematuros o de bajo peso al nacer por contener alcohol bencílico. Uso en embarazo: no hay evidencia en estudios en ratones de alteración de la formación del feto. Se recomienda evaluar el riesgo beneficio. Uso en la lactancia: no hay evidencia de excreción en la leche, por lo que se recomienda discontinuar la lactancia o el medicamento.

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:

Para la prevención de la toxicidad del urotelio que incluye cistitis hemorrágica, microhematuria y macrohematuria en pacientes tratados con Ifosfamida y ciclofosfamida, en dosis consideradas urotóxicas. Agente mucolítico en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, como fibrosis quística. Reduce la viscosidad de las secreciones pulmonares. Facilita la expectoración en la mucoviscidosis, bronquitis asmática, bronquitis crónica, enfisema y bronquiectasia. Coadyuvante en el tratamiento de atelectasia pulmonar obstructiva por taponos mucosos. Agente profiláctico en etapa pre-post operatoria de cirugías broncopulmonares.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos adicionales con comparador activo que permita sustentar la real eficacia en la indicación propuesta.

3.3.8 RISTABEN® MET 50/ 500 mg TABLETAS RECUBIERTAS RISTABEN® MET 50/ 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20028999 / 20028997
Radicado : 2016094348 / 2016094352
Fecha : 13/07/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Sitagliptina + 500mg de Metformina Clorhidrato

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Sitagliptina + 1000mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que no están controlados adecuadamente y siguen en tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Contraindicaciones: Pacientes con diabetes tipo i. Nefropatía o disfunción renal por ejemplo, según sugieren los niveles de creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dl (hombres) mayor o igual a 1.4 mg/dl (mujeres), o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente del medicamento. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste. Debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal. Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. No debe ser administrado bajo ingesta excesiva de alcohol aguda o crónica. No se administre durante el embarazo y lactancia, ni en menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Ristaben[®] met no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: en experiencia posmercado ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha pancreatitis, ristaben[®] met y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión 03-2016
- Información para prescribir versión 03-2016

Nuevas indicaciones:

Ristaben[®] Met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Ristaben[®] Met está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea como un complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea.

Ristaben[®] Met está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPAR α (p.ej. tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o un agonista PPAR[®].

Ristaben[®] Met está indicado en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Ristaben[®] Met no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Ristaben[®] Met y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Monitoreo de la función renal: Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles

de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir Ristaben[®] Met. En pacientes de edad avanzada, la dosis de Ristaben[®] Met debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glucémico deseado, ya que el envejecimiento puede estar asociado con la disminución de la función renal. En los pacientes de edad avanzada, particularmente en aquellos ≥ 80 años, la función renal debe monitorearse de manera regular.

Antes del inicio de la terapia con Ristaben[®] Met, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal y verificar que sea normal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de Ristaben[®] Met si hay evidencia de insuficiencia renal.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina: Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea.. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Fosfato de sitagliptina

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilúrea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR α (tizolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Reacciones de Hipersensibilidad: Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de Ristaben[®] MET. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, descontinúe Ristaben[®] MET, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

Clorhidrato de Metformina

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. 22 de 2016 SEMPB Primera Parte
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: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Ristaben® Met (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma >5 µg/mL.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardiaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes ≥80 años, a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, puesto que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

Hipoglucemia: La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n)

afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes en los que se planifica dicho estudio, debe discontinuarse temporalmente la administración de RISTABEN® MET en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es normal.

Estados hipóxicos: El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Ristaben® MET, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de Ristaben® MET en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado y ésta sea normal.

Ingesta de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo RISTABEN® MET.

Disfunción hepática: Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Ristaben® MET debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

Niveles de vitamina B12: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B12. Se recomienda la

medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Ristaben[®] MET, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente: Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Ristaben[®] MET que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de Ristaben[®] MET e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre: Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de Ristaben[®] MET y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Ristaben[®] MET una vez resuelto el episodio agudo.

CONCEPTO: Revisada la documentación la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 03-2016**
- **Información para prescribir versión 03-2016**

Nuevas indicaciones:

Ristaben[®] Met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Ristaben[®] Met está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea como un complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea.

Ristaben[®] Met está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPAR[®] (p.ej. tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o un agonista PPAR[®].

Ristaben[®] Met está indicado en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Ristaben[®] Met no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Ristaben[®] Met y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Monitoreo de la función renal: Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir Ristaben[®] Met. En pacientes de edad avanzada, la dosis de Ristaben[®] Met debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glucémico deseado, ya que el envejecimiento puede estar asociado con la disminución de la función renal. En los pacientes de edad avanzada, particularmente en aquellos ≥ 80 años, la función renal debe monitorearse de manera regular.

Antes del inicio de la terapia con Ristaben[®] Met, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal y verificar que sea normal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal

con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de Ristaben® Met si hay evidencia de insuficiencia renal.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina: Como típicamente ocurre con otros agentes antihiperoglucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Fosfato de sitagliptina

Hipoglucemia en combinación con una sulfonilúrea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglucemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR α (tiazolidinediona), las tasas de hipoglucemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiperoglucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Reacciones de Hipersensibilidad: Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de Ristaben® MET. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, descontinúe Ristaben® MET, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

Clorhidrato de Metformina

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Ristaben® Met (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión

e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma >5 $\mu\text{g/mL}$.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardiaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes ≥ 80 años, a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, puesto que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más

marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

Hipoglucemia: La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos

catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes en los que se planifica dicho estudio, debe discontinuarse temporalmente la administración de RISTABEN® MET en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es normal.

Estados hipóxicos: El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la insuficiencia cardiaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Ristaben® MET, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de Ristaben® MET en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado y ésta sea normal.

Ingesta de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo RISTABEN® MET.

Disfunción hepática: Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Ristaben® MET debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

Niveles de vitamina B12: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un

complemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Ristaben[®] MET, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente: Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Ristaben[®] MET que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de Ristaben[®] MET e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre: Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de Ristaben[®] MET y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Ristaben[®] MET una vez resuelto el episodio agudo.

3.3.9 SANDOSTATIN LAR 20 MG MICROESFERAS PARA INYECCIÓN SANDOSTATIN LAR 30 MG MICROESFERAS PARA INYECCIÓN

Expediente : 228254 / 228256
Radicado : 2016094232 / 2016094234
Fecha : 13/07/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 20mg de Octreotida
Cada vial contiene 30mg de Octreotida

Forma farmacéutica: Polvos

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con acromegalia.

Que han conseguido un control adecuado con sandostatin®.

En quienes la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficiencia máxima. Tratamiento de pacientes con síntomas asociados con tumores endocrinos funcionales gastroenteropancreáticos, que han conseguido un control adecuado con sandostatin subcutánea:

Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide

Vipomas

Glucagonomas

Gastrinomas y síndrome de Zollinger - Ellison

Insulinomas, para el control prequirúrgico de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.

Grfomas

El tratamiento con sandostatina lar produce una mejoría de los síntomas relacionados con tumores.

Neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionales. Sandostatina lar estabiliza el crecimiento del tumor y prolonga el tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor en los pacientes con tumores carcinoides del intestino medio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, 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 los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Prospecto Internacional fecha de distribución 03 de Mayo de 2016
- Declaración Sucinta fecha de distribución 03 de Mayo de 2016.

Nueva dosificación:

Posología y administración

Posología

Población destinataria general

Sandostatin LAR solo puede administrarse por inyección intraglútea profunda. En la administración repetida, las inyecciones deben alternarse entre los glúteos izquierdo y derecho.

Acromegalia

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas durante 3 meses. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo pueden comenzar el tratamiento con Sandostatin LAR al día siguiente de haber recibido la última dosis de Sandostatin subcutáneo. Posteriormente, el ajuste de la dosis debe basarse en las concentraciones séricas de somatotropina (hormona del crecimiento; GH) y de somatomedina C (factor de crecimiento insulinoide de tipo 1; IGF-1), así como en los síntomas clínicos.

Si durante los 3 primeros meses de tratamiento no se ha conseguido un control completo de los síntomas clínicos y los parámetros bioquímicos (GH, IGF-1), es decir, si las concentraciones de GH son todavía superiores a 2,5 µg/l, la dosis puede aumentarse a 30 mg cada 4 semanas. Si al cabo de 3 meses, la GH, el IGF-1 o los síntomas no se han controlado lo suficiente con una dosis de 30 mg, se puede aumentar la dosis a 40 mg cada 4 semanas.

Si, por el contrario, las concentraciones de GH son constantemente inferiores a 1 µg/l, las concentraciones séricas de IGF-1 son normales y la mayoría de los signos y síntomas reversibles de la acromegalia han cedido al cabo de 3 meses de tratamiento con 20 mg, se puede administrar una dosis de 10 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas. En este grupo de pacientes, no obstante, se recomienda vigilar de cerca las concentraciones séricas de GH e IGF-1, así como los signos y síntomas clínicos, durante el tratamiento con esta dosis baja de Sandostatin LAR.

En pacientes que reciban una dosis estable de Sandostatin LAR se determinarán la GH y el IGF-1 cada 6 meses.

Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos

Tratamiento de pacientes con síntomas asociados a tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionales.

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo deben seguir recibiendo la dosis previamente eficaz durante las 2 semanas posteriores a la primera inyección de Sandostatin LAR.

En pacientes con síntomas y marcadores biológicos adecuadamente controlados al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede reducirse a 10 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas.

En pacientes en los que solo se haya logrado un control parcial de los síntomas al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 30 mg de Sandostatin cada 4 semanas.

En los días en que los síntomas asociados a los tumores gastroenteropancreáticos puedan aumentar durante el tratamiento con Sandostatin LAR, se recomienda la administración adicional de Sandostatin subcutáneo a la dosis utilizada antes del tratamiento con Sandostatin LAR. Ello puede suceder principalmente durante los 2 primeros meses de tratamiento, hasta que se alcanzan las concentraciones terapéuticas de octreotida.

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario.

La dosis recomendada de Sandostatin LAR es de 30 mg cada 4 semanas. El tratamiento con Sandostatin LAR para controlar un tumor debe continuar en ausencia de progresión tumoral.

Poblaciones especiales Disfunción renal

La disfunción renal no alteró la exposición total (AUC) a la octreotida cuando esta se administró por vía subcutánea en forma de Sandostatin. Por consiguiente, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR.

Disfunción hepática

En un estudio con Sandostatin administrado por vía subcutánea e intravenosa se demostró que la capacidad de eliminación puede ser menor en pacientes con cirrosis hepática, pero no en los pacientes con esteatosis hepática. Dado el amplio margen terapéutico de la octreotida, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en pacientes con cirrosis hepática.

Población pediátrica

La experiencia con el uso de Sandostatin LAR en niños es escasa.

Población geriátrica

En un estudio con Sandostatin subcutáneo, no fue necesario ajustar la dosis en los sujetos ≥ 65 años. Por consiguiente, tampoco se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en este grupo de pacientes.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de pacientes con acromegalia:

- En quienes la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima.

Tratamiento de pacientes con síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos funcionales:

- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.
- Vipomas.
- Glucagonomas.
- Gastrinomas o síndrome de Zollinger-Ellison.
- Insulinomas, para el control preoperatorio de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.
- Gfomas.

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la octreotida o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Generales

Dado que los tumores hipofisarios secretores de somatotropina pueden expandirse y producir complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual) es esencial vigilar de cerca a todos los pacientes. Si aparecen signos de expansión tumoral, se aconsejan otros procedimientos.

Los beneficios terapéuticos de la disminución de las concentraciones de somatotropina (GH) y de la normalización de la concentración de la somatomedina C (IGF-1) en mujeres acromegálicas podrían traducirse en una restauración de la fecundidad. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que, de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con octreotida.

En pacientes que reciban tratamientos prolongados con octreotida debe vigilarse la función tiroidea.

Eventos cardiovasculares

Se han registrado casos de bradicardia (categoría de frecuencia: frecuente). Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

Vesícula biliar y eventos biliares

En un 15 a 30% de los pacientes en tratamiento prolongado con Sandostatín subcutáneo se ha notificado la formación de cálculos biliares (colecistitis). La prevalencia en la población general (de 40 a 60 años) es de entre el 5 y el 20%. La

mensuales de Sandostatin LAR. En alrededor de dos tercios de los casos cuyo desenlace se conoce, las mujeres decidieron continuar el tratamiento con la octreotida durante el embarazo. En la mayoría de estos casos, los recién nacidos fueron normales aunque también se notificaron varios abortos espontáneos durante el primer trimestre y unos cuantos abortos inducidos.

No se registraron anomalías ni malformaciones congénitas debidas al uso de la octreotida en ninguno de los embarazos con desenlace conocido.

Los estudios efectuados con Sandostatin en animales de laboratorio no han revelado que la octreotida ejerza efectos tóxicos sobre la función reproductiva. En las crías de ratas se ha observado un retraso pasajero del crecimiento, pero ello se debía probablemente a las características endocrinas específicas de la especie estudiada.

Sandostatin debe prescribirse a las gestantes únicamente en casos de fuerza mayor.

Lactancia

Se desconoce si la octreotida pasa a la leche humana. Los estudios en animales han demostrado que la octreotida pasa a la leche materna. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Sandostatin.

Fecundidad

Se desconoce si la octreotida afecta la fecundidad humana. No alteró la fecundidad de ratas macho ni hembra que recibieron dosis de hasta 1 mg/kg de peso corporal al día

CONCEPTO: Revisada la documentación la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Prospecto Internacional fecha de distribución 03 de Mayo de 2016**
- **Declaración Sucinta fecha de distribución 03 de Mayo de 2016.**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Posología

Población destinataria general

Sandostatin LAR solo puede administrarse por inyección intraglútea profunda. En la administración repetida, las inyecciones deben alternarse entre los glúteos izquierdo y derecho.

Acromegalia

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas durante 3 meses. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo pueden comenzar el tratamiento con Sandostatin LAR al día siguiente de haber recibido la última dosis de Sandostatin subcutáneo. Posteriormente, el ajuste de la dosis debe basarse en las concentraciones séricas de somatotropina (hormona del crecimiento; GH) y de somatomedina C (factor de crecimiento insulinoide de tipo 1; IGF-1), así como en los síntomas clínicos.

Si durante los 3 primeros meses de tratamiento no se ha conseguido un control completo de los síntomas clínicos y los parámetros bioquímicos (GH, IGF-1), es decir, si las concentraciones de GH son todavía superiores a 2,5 µg/l, la dosis puede aumentarse a 30 mg cada 4 semanas. Si al cabo de 3 meses, la GH, el IGF-1 o los síntomas no se han controlado lo suficiente con una dosis de 30 mg, se puede aumentar la dosis a 40 mg cada 4 semanas.

Si, por el contrario, las concentraciones de GH son constantemente inferiores a 1 µg/l, las concentraciones séricas de IGF-1 son normales y la mayoría de los signos y síntomas reversibles de la acromegalia han cedido al cabo de 3 meses de tratamiento con 20 mg, se puede administrar una dosis de 10 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas. En este grupo de pacientes, no obstante, se recomienda vigilar de cerca las concentraciones séricas de GH e IGF-1, así como los signos y síntomas clínicos, durante el tratamiento con esta dosis baja de Sandostatin LAR.

En pacientes que reciban una dosis estable de Sandostatin LAR se determinarán la GH y el IGF-1 cada 6 meses.

Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos

Tratamiento de pacientes con síntomas asociados a tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionales.

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo deben seguir recibiendo la dosis previamente eficaz durante las 2 semanas posteriores a la primera inyección de Sandostatin LAR.

En pacientes con síntomas y marcadores biológicos adecuadamente controlados al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede reducirse a 10 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas.

En pacientes en los que solo se haya logrado un control parcial de los síntomas al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 30 mg de Sandostatin cada 4 semanas.

En los días en que los síntomas asociados a los tumores gastroenteropancreáticos puedan aumentar durante el tratamiento con Sandostatin LAR, se recomienda la administración adicional de Sandostatin subcutáneo a la dosis utilizada antes del tratamiento con Sandostatin LAR. Ello puede suceder principalmente durante los 2 primeros meses de tratamiento, hasta que se alcanzan las concentraciones terapéuticas de octreotida.

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario.

La dosis recomendada de Sandostatin LAR es de 30 mg cada 4 semanas. El tratamiento con Sandostatin LAR para controlar un tumor debe continuar en ausencia de progresión tumoral.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

La disfunción renal no alteró la exposición total (AUC) a la octreotida cuando esta se administró por vía subcutánea en forma de Sandostatin. Por consiguiente, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR.

Disfunción hepática

En un estudio con Sandostatin administrado por vía subcutánea e intravenosa se demostró que la capacidad de eliminación puede ser menor en pacientes con cirrosis hepática, pero no en los pacientes con esteatosis hepática. Dado el amplio margen terapéutico de la octreotida, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en pacientes con cirrosis hepática.

Población pediátrica

La experiencia con el uso de Sandostatin LAR en niños es escasa.

Población geriátrica

En un estudio con Sandostatin subcutáneo, no fue necesario ajustar la dosis en los sujetos ≥ 65 años. Por consiguiente, tampoco se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en este grupo de pacientes.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de pacientes con acromegalia:

- En quienes la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima.

Tratamiento de pacientes con síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos funcionales:

- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.
- Vipomas.
- Glucagonomas.
- Gastrinomas o síndrome de Zollinger-Ellison.
- Insulinomas, para el control preoperatorio de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.
- Gfomas.

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la octreotida o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Generales

Dado que los tumores hipofisarios secretores de somatotropina pueden expandirse y producir complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual) es esencial vigilar de cerca a todos los pacientes. Si aparecen signos de expansión tumoral, se aconsejan otros procedimientos.

Los beneficios terapéuticos de la disminución de las concentraciones de somatotropina (GH) y de la normalización de la concentración de la somatomedina C (IGF-1) en mujeres acromegálicas podrían traducirse en una restauración de la fecundidad. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que, de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con octreotida.

En pacientes que reciban tratamientos prolongados con octreotida debe vigilarse la función tiroidea.

Eventos cardiovasculares

Se han registrado casos de bradicardia (categoría de frecuencia: frecuente). Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

Vesícula biliar y eventos biliares

En un 15 a 30% de los pacientes en tratamiento prolongado con Sandostatin subcutáneo se ha notificado la formación de cálculos biliares (colecistitis). La prevalencia en la población general (de 40 a 60 años) es de entre el 5 y el 20%. La exposición a largo plazo a Sandostatin LAR de pacientes con acromegalia o tumores gastroenteropancreáticos indica que, en comparación con el tratamiento subcutáneo, la terapia con Sandostatin LAR no aumenta la incidencia de colecistitis. Sin embargo, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin LAR y aproximadamente cada 6 meses durante el mismo. Cuando se forman cálculos biliares, estos suelen ser asintomáticos; los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente.

Metabolismo de la glucosa

Dado su efecto inhibitorio sobre la somatotropina, el glucagón y la liberación de insulina, Sandostatin LAR puede alterar la regulación de la glucosa. Puede disminuir la tolerancia a la glucosa postprandial. En algunos pacientes tratados con Sandostatin subcutáneo se ha visto que la administración crónica del medicamento puede inducir un estado de hiperglucemia persistente. También se ha comunicado hipoglucemia.

En pacientes con diabetes mellitus de tipo I concomitante, Sandostatin LAR probablemente afecte la regulación de la glucosa, y podría disminuir las necesidades de insulina. En pacientes no diabéticos y en los diabéticos de tipo II con reservas parcialmente íntegras de insulina, la administración subcutánea de Sandostatin puede aumentar la glucemia postprandial. Por consiguiente, se recomienda vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

En pacientes con insulinomas, la octreotida, al inhibir con mayor potencia relativa la secreción de GH y de glucagón que la secreción de insulina, y dado que su acción inhibitoria de la insulina dura menos tiempo, puede acrecentar el grado de la hipoglucemia y prolongar su duración. Estos pacientes deben ser objeto de una estrecha observación.

Nutrición

La octreotida puede alterar la absorción de grasas de la dieta en algunos pacientes.

Se han observado concentraciones reducidas de vitamina B12 y resultados anormales en las pruebas de Schilling en algunos pacientes tratados con octreotida. En pacientes que hayan sufrido una carencia de vitamina B12 en el pasado se recomienda vigilar la concentración de dicha vitamina durante el tratamiento con Sandostatin LAR.

Embarazo, lactancia y fecundidad

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en embarazadas. Desde la comercialización del producto, se ha tenido conocimiento de un escaso número de embarazos en pacientes acromegálicas expuestas al medicamento, pero en la mitad de estos casos se desconoce el desenlace del embarazo. La mayoría de las mujeres recibieron la octreotida durante el primer trimestre de la gestación en dosis que variaban entre 100 y 300 µg diarios de Sandostatin subcutáneo o entre 20 y 30 mg mensuales de Sandostatin LAR. En alrededor de dos tercios de los casos cuyo desenlace se conoce, las mujeres decidieron continuar el tratamiento con la octreotida durante el embarazo. En la mayoría de estos casos, los recién nacidos fueron normales aunque también se notificaron varios abortos espontáneos durante el primer trimestre y unos cuantos abortos inducidos.

No se registraron anomalías ni malformaciones congénitas debidas al uso de la octreotida en ninguno de los embarazos con desenlace conocido.

Los estudios efectuados con Sandostatin en animales de laboratorio no han revelado que la octreotida ejerza efectos tóxicos sobre la función reproductiva. En las crías de ratas se ha observado un retraso pasajero del crecimiento, pero ello se debía probablemente a las características endocrinas específicas de la especie estudiada.

Sandostatin debe prescribirse a las gestantes únicamente en casos de fuerza mayor.

Lactancia

Se desconoce si la octreotida pasa a la leche humana. Los estudios en animales han demostrado que la octreotida pasa a la leche materna. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Sandostatin.

Fecundidad

Se desconoce si la octreotida afecta la fecundidad humana. No alteró la fecundidad de ratas macho ni hembra que recibieron dosis de hasta 1 mg/kg de peso corporal al día

3.3.10 **METOJECT® 7.5 mg /0.15 mL**
METOJECT® 10 mg /0.20 mL
METOJECT® 15 mg /0.3 mL
METOJECT® 20 mg /0.40 mL
METOJECT® 25 mg /0.5 mL

Expediente : 20029777 / 20029762 / 20029760 / 20029778 / 20029758

Radicado : 2016095951 / 2016095949 / 2016095956 / 2016095947 / 2016095965

Fecha : 15/07/2016

Interesado : Pharnalab PHL Laboratorios

Composición:

Cada jeringa prellenada de 0.15 mL contiene 7.5mg de metotrexate

Cada jeringa prellenada de 0.20 mL contiene 10mg de metotrexate

Cada jeringa prellenada de 0.3 mL contiene 15mg de metotrexate

Cada jeringa prellenada de 0.40 mL contiene 20mg de metotrexate

Cada jeringa prellenada de 0.5 mL contiene 25mg de metotrexate

Forma farmacéutica:

Solución

Indicaciones: Artritis reumatoidea severa y activa en pacientes adultos. Artritis idiopática juvenil en formas poliartísticas y severas cuando la respuesta a anti-inflamatorios no esteroideos (aines) ha sido inadecuada. Soriasis vulgar severa y generalizada, en especial del tipo placas. Artritis soriásica en pacientes adultos que no son respondedores a la terapia convencional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al metrotrexato o a cualquiera de sus excipientes; insuficiencia hepática, abuso de alcohol, insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min); discrasias sanguíneas preexistentes (hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, anemia significativa); infecciones serias, crónicas y agudas como tuberculosis, VIH y otros síntomas de inmunodeficiencia, úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal conocida activa, embarazo, lactancia, vacunación recurrente con vacunas vivas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de indicaciones, para los productos de la referencia.

Nuevas indicaciones:

- Artritis reumatoidea severa y activa en pacientes adultos.
- Artritis idiopática juvenil en formas poliartísticas y severas cuando la respuesta a anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) ha sido inadecuada.
- Soriasis vulgar severa y generalizada, en especial del tipo placas. Artritis soriásica en pacientes adultos que no son respondedores a la terapia convencional.
- Terapia inmunosupresora sola, o más comúnmente en combinación con otros agentes (usualmente corticoides) para inducción y mantenimiento de la remisión de enfermedad de Crohn en pacientes refractarios o intolerantes a las tiopurinas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia:

Nuevas indicaciones:

- **Artritis reumatoidea severa y activa en pacientes adultos.**
- **Artritis idiopática juvenil en formas poliartríticas y severas cuando la respuesta a anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) ha sido inadecuada.**
- **Soriasis vulgar severa y generalizada, en especial del tipo placas. Artritis soriásica en pacientes adultos que no son respondedores a la terapia convencional.**
- **Terapia inmunosupresora sola, o más comúnmente en combinación con otros agentes (usualmente corticoides) para inducción y mantenimiento de la remisión de enfermedad de Crohn en pacientes refractarios o intolerantes a las tiopurinas**

**3.3.11 TECFIDERA® 120 mg
TECFIDERA® 240 mg**

Expediente : 20071812 / 20071812
 Radicado : 2016095423 / 2016095425
 Fecha : 15/07/2016
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

Composición:

Cada cápsula dura contiene 120mg de Dimetil fumarato.
 Cada cápsula dura contiene 240mg de Dimetil fumarato.

Forma farmacéutica:

Cápsula Dura

Indicaciones: Tecfidera® está indicado como coadyuvante para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente.

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

Precauciones y advertencias:

- Linfopenia / alteración en resultados de laboratorio de las funciones renal y hepática
- Insuficiencia renal y hepática grave
- Enfermedad gastrointestinal activa grave
- Rubefacción infecciones

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, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 2, Fecha de la versión: 23 Mayo de 2016
- Información para prescribir Versión 2, Fecha de la versión: 23 Mayo de 2016

Nuevas indicaciones:

Tecfidera[®] está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones generales

- Linfopenia/alteración en resultados de laboratorio de las funciones renal y hepática
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Imágenes de resonancia magnética
- Tratamientos previos con inmunosupresores e inmunomoduladores
- Insuficiencia renal y hepática grave
- Enfermedad gastrointestinal activa grave
- Rubefacción
- Infecciones

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en los pacientes tratados con Tecfidera[®] fueron rubefacción y eventos gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen). La rubefacción y los eventos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con Tecfidera[®]. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (incidencia $> 1\%$) en los pacientes tratados con Tecfidera[®] fueron rubefacción (3%) y eventos gastrointestinales (4%).

En los estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2468 pacientes recibieron Tecfidera[®] con un seguimiento durante periodos de hasta 4 años y una exposición total equivalente a 3588 persona-año. Aproximadamente, 1056 pacientes recibieron más de 2 años de tratamiento con Tecfidera[®]. La experiencia en los estudios clínicos no controlados es consistente con la experiencia de los estudios clínicos controlados con placebo.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Frecuente
	Leucopenia	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Sensación de quemazón	Frecuente
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor en la parte superior del abdomen	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Gastritis	Frecuente
	Trastorno gastrointestinal	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Exantema	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Eritema	Frecuente
	Proteinuria	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Frecuente
Exámenes complementarios	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Albúmina presente en orina	Frecuente
	Aumento de aspartato-aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de alanina-aminotransferasa	Frecuente
	Disminución del número de leucocitos	Frecuente

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.

3.3.12 KYPROLIS®

Expediente : 20087826
 Radicado : 2015172927 / 2016095685
 Fecha : 15/07/2016
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición: Cada vial con polvo liofilizado contiene 60mg de Carfilzomib

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Kyprolis® está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad.

Advertencias y precauciones:

Paro cardíaco, falla cardiaca congestiva, isquemia de miocardio:

Ha ocurrido muerte debido a paro cardiaco en el mismo día de la administración de kyprolis. El inicio o empeoramiento de falla cardiaca congestiva persistente con baja de la función ventricular izquierda o isquemia de miocardio se han presentado luego de la aplicación kyprolis. Los eventos de falla cardiaca (E.G., falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, baja de la fracción de eyección) se informaron en 7% de los pacientes. Monitorear por complicaciones cardiacas y manejar adecuadamente. Posponer kyprolis en caso de eventos cardiacos grado 3 o 4 hasta la recuperación y evaluar reinicio de kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio. Los pacientes con falla cardiaca (según new york heart association) clases iii y iv, infarto de miocardio en los 6 meses previos y anomalías de conducción no controladas por medicamentos no eran elegibles en los estudios clínicos. Esos pacientes pueden estar a mayor riesgo de complicaciones cardiacas.

Hipertensión pulmonar:

Se ha informado hipertensión arterial pulmonar (PAH) en 2% de pacientes tratados con kyprolis y fue grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Posponer kyprolis en hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a cifra basal y considere si se debe reiniciar kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Complicaciones pulmonares:

La disnea fue reportada en el 35% de los pacientes participantes en los estudios clínicos. La disnea grado 3 ocurrió en 5%; no se informaron eventos de grado 4, y se reportó una muerte (grado 5). Monitorear y manejar de inmediato la disnea, interrumpir kyprolis hasta la resolución de síntomas o retorno al nivel basal.

Reacciones a la infusión:

Las reacciones a la infusión se caracterizaron por un espectro de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, calofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, "pecho apretado" o angina. Esas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas post infusión de kyprolis. Administrar dexametasona previa a kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben ir al médico si ocurren síntomas por la infusión.

Síndrome de lisis tumoral:

El síndrome de lisis tumoral (TLS) ocurrió luego de la administración de kyprolis en < 1% de los pacientes. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de TLS. Antes de recibir kyprolis, asegurarse que los pacientes estén bien hidratados. Monitorear por evidencia de TLS durante el tratamiento y manejar en forma rápida. Interrumpir el uso de kyprolis hasta que se resuelva el TLS.

Trombocitopenia:

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas cerca al día 8 de cada ciclo de 28-días y la recuperación a los valores iniciales para el inicio del próximo ciclo de 28-días. En pacientes con mieloma múltiple, 36% de los pacientes presentaron trombocitopenia, incluyendo grado 4 en 10%. La trombocitopenia luego de la administración de kyprolis llevó a reducción de dosis en el 1% de los pacientes y discontinuación del tratamiento con kyprolis en <1% de los pacientes. Monitorear

recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con kyprolis. Reduzca o interrumpa las dosis según se indique clínicamente.

Toxicidad hepática y falla hepática:

Se han informado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%). Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero y de las bilirrubinas. Evitar kyprolis en pacientes que presenten grado 3 o superior de elevación de transaminasas, bilirrubina, o de otras anormalidades de hígado hasta que se resuelvan o regresen a los valores iniciales. Luego de la resolución evaluar si la reiniciación de kyprolis es apropiada. Monitorear las enzimas hepáticas frecuentemente.

Toxicidad embrión fetal:

Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a la mujer gestante basados en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. No hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas usando kyprolis. Carfilzomib causó toxicidad embrión-fetal en conejas gestantes a dosis que son inferiores a las recomendadas en pacientes.

Las mujeres en edad gestacional deben ser advertidas para evitar iniciar embarazo mientras están siendo tratadas con kyprolis. Si este medicamento se usa en gestante, o si la paciente inicia gestación mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo fetal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la respuesta al Auto No. 2016007277 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 4 de junio de 2016
- Información para Prescribir versión 4 de junio de 2016

Nueva dosificación:

Control de la Hidratación, Líquidos y Electrolitos

Se requiere hidratación adecuada antes de administrar las dosis en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con un alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye líquidos orales (30 mL por kg al menos 48 horas antes del Día 1 del Ciclo 1) y líquidos intravenosos (250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el Ciclo 1). En caso de ser necesario, administrar de 250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos adicionales, luego de la administración de KYPROLIS. Continuar la hidratación oral y/o intravenosa a necesidad, en ciclos posteriores. Monitorizar a los pacientes para detectar signos de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales del paciente, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o con riesgo de padecerla.

Durante el tratamiento con Kyprolis, monitorizar los niveles de potasio en suero de forma regular.

Premedicaciones

En monoterapia, pre medicar con 4 mg de dexametasona (o con la dosis recomendada de dexametasona en el caso de terapia combinada [ver Dosis y Administración (2.7)]) vía oral o intravenosa al menos 30 minutos, pero no más de 4 horas, antes de todas las dosis de Kyprolis durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión [ver Advertencias y Precauciones (5.9)]. Reiniciar la premedicación con dexametasona si estos síntomas ocurren durante ciclos posteriores.

Administración

Administrar como infusión durante 10 o 30 minutos, dependiendo del régimen de dosis de Kyprolis [ver Dosis y Administración (2.7)]. No se debe administrar en bolo. Lavar la línea de administración intravenosa con solución salina o con dextrosa al 5% para inyección USP, inmediatamente antes y después de la administración de Kyprolis. No mezclar Kyprolis ni administrarlo como infusión con otros medicamentos.

Cálculo de la Dosis

Calcular la dosis de Kyprolis usando el área de superficie corporal del paciente en la línea base. Los pacientes con un área de superficie corporal superior a 2,2 m² deben recibir una dosis basada en el área de superficie corporal de 2,2 m².

Tromboprolifaxis

Se recomienda realizar tromboprolifaxis en el caso de pacientes tratados con Kyprolis en combinación con dexametasona o con lenalidomida más dexametasona. El régimen de tromboprolifaxis debe establecerse con base en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Profilaxis para la Infección

Considerar la profilaxis antiviral para pacientes bajo tratamiento con Kyprolis para reducir el riesgo de reactivación del herpes zoster.

Dosis Recomendada

Kyprolis en Combinación con Lenalidomida, y Dexametasona

Para el régimen de terapia combinada con lenalidomida y dexametasona, administrar Kyprolis por vía intravenosa como infusión durante 10 minutos, dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 1. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de Kyprolis los Días 8 y 9. Interrumpir Kyprolis después del Ciclo 18. En los Días 1-21 se administran 25 mg de lenalidomida por vía oral, y en los Días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días se administran 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa.

Tabla 1: Kyprolis (Infusión de 10 Minutos) en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios									-	-
	Ciclos 2 al 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios									-	-
	Ciclos 13 en adelante ^a										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28

KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios									-	-

a Kyprolis se administra hasta el Ciclo 18; posteriormente se continúa con lenalidomida y dexametasona.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable [ver Dosis y Administración (2.8)]. Consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona sobre la administración concomitante de otros medicamentos que puedan ser necesarios con el uso de estos agentes, como la profilaxis con anticoagulantes o con antiácidos.

Kyprolis en Combinación con Dexametasona

Para el régimen en combinación con dexametasona, administrar Kyprolis intravenosamente como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido por un periodo de descanso de 12 días como se muestra en la Tabla 2. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar Kyprolis como infusión de 30 minutos a una dosis inicial de 20 mg/m² en los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar a una dosis de 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Dexametasona 20 mg se administra vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23 de cada ciclo de 28 días. Administrar dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de administrar Kyprolis.

Tabla 2: KYPROLIS (Infusión de 30 Minutos) en Combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclos 2 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-

Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
--------------------------	----	----	---	----	----	---	----	----	---	----	----	---

^a El tiempo de infusión es 30 minutos y permanecerá consistente durante todo el régimen.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable [ver Dosis y Administración (2.8)]. Consulte la Información para Prescribir de dexametasona para otros medicamentos concomitantes.

Kyprolis en Monoterapia

En monoterapia, administrar Kyprolis por vía intravenosa (IV) como infusión de 10 minutos como se describe a continuación.

Administrar Kyprolis en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

Infusión de 10 Minutos

Administrar Kyprolis por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos. La dosis inicial de Kyprolis recomendada es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de los Días 8 y 9 de Kyprolis. Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable.

Tabla 3: Kyprolis en Monoterapia (Infusión de 10 Minutos) ^a

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 2 al 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

^a El tiempo de infusión permanece igual durante todo el tratamiento. Para cada dosis de KYPROLIS del Ciclo 1 es necesaria la premedicación con dexametasona.

Modificaciones de Dosis Basadas en Toxicidades

Modificar la dosis con base en la toxicidad. Las acciones recomendadas y modificaciones de dosis para KYPROLIS se presentan en la Tabla 4. Las reducciones de los niveles de dosis se presentan en la Tabla 5. Para las recomendaciones de dosis, consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona, respectivamente.

Tabla 4: Modificaciones de Dosis por Toxicidad Durante el Tratamiento con KYPROLIS

Toxicidad Hematológica	Acción Recomendada
<ul style="list-style-type: none"> RAN < $0,5 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera a $\geq 0,5 \times 10^9/L$, continuar al mismo nivel de dosis Para disminuciones posteriores a < $0,5 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar una reducción del 1 nivel de la dosis al reiniciar KYPROLIS^a
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril RAN < $0,5 \times 10^9/L$ y temperatura oral > $38,5^\circ C$ o dos lecturas consecutivas de > $38,0^\circ C$ durante 2 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre reiniciar al mismo nivel de dosis.
<ul style="list-style-type: none"> Plaquetas < $10 \times 10^9/L$ o evidencia de hemorragia con trombocitopenia [ver Advertencias y Precauciones (5)] 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera a $\geq 10 \times 10^9/L$ y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis Para disminuciones posteriores a < $10 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar la reducción del 1 nivel de la dosis al reiniciar KYPROLIS^a
Toxicidad Renal	Acción Recomendada

<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica $\geq 2 \times$ línea base, o • Depuración de creatinina < 15 mL/min, o disminución de la depuración de creatinina a $\leq 50\%$ de la línea base, o si se requiere diálisis [ver <i>Advertencias y Precauciones (5)</i>] 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis y continuar monitorizando la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> ○ Si se atribuye a KYPROLIS, reiniciar cuando la función renal se recupere hasta el 25% de la línea base; iniciar con una reducción de 1 nivel de la dosis^a ○ Si no se atribuye a KYPROLIS, se puede reiniciar la administración de la dosis a
Otras Toxicidades No Hematológicas	Acción Recomendada
<ul style="list-style-type: none"> • Todas las demás toxicidades severas o potencialmente mortales^b no hematológicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis hasta que se recupere o retorne al valor basal • Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado con una reducción de 1 nivel de la

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

^a Ver Tabla 5 para reducciones del nivel de dosis.

^b Grado 3 y 4 según CTCAE.

Tabla 5: Reducciones del Nivel de Dosis para KYPROLIS

Régimen	Dosis	Primera Reducción de Dosis	Segunda Reducción de Dosis	Tercera Reducción de Dosis
Monoterapia (20/27 mg/m ²)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-
KYPROLIS, Lenalidomida y Dexametasona	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-
KYPROLIS y Dexametasona	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}

Nota: El tiempo de infusión permanece igual durante la(s) reducción(es) de dosis.

^a Si los síntomas persisten, suspenda el tratamiento con KYPROLIS.

Reconstitución y Preparación para Administración Intravenosa

Los viales de KYPROLIS no contienen preservantes antimicrobianos y son de uso único. Los viales no abiertos de KYPROLIS son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el empaque cuando son almacenados en el empaque original entre 2°C a

8°C. La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2 mg/mL. La cantidad de KYPROLIS contenida en un vial de un solo uso (60 mg de carfilzomib) puede superar la dosis requerida. Se debe tener precaución al calcular la cantidad administrada para evitar una sobredosis. Leer las instrucciones de preparación completas antes de su reconstitución. Cuando la solución y el contenedor lo permitan, los medicamentos parenterales deberán inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y alteración de la decoloración antes de la administración.

Pasos en la Reconstitución/Preparación:

1. Remover el vial del refrigerador justo antes de usar.
2. Calcular la dosis (mg/m²) y el número de viales de KYPROLIS necesarios, utilizando el área de superficie corporal (ASC) basal del paciente. Los pacientes con un ASC superior a 2,2 m² deben recibir una dosis basada en un ASC de 2,2 m². No son necesarios ajustes de la dosis para cambios de peso menor o igual al 20%.
3. Utilizar una aguja calibre 21 o de un calibre mayor (aguja de 0,8 mm o de menor diámetro externo) para reconstituir asépticamente cada vial inyectando lentamente 29 mL de Agua Estéril para Inyección, USP, a través del tapón y dirigiendo la solución hacia la PARED INTERIOR DEL VIAL para minimizar la formación de espuma.



4. Girar suavemente y/o invertir lentamente el vial durante aproximadamente 1 minuto, o hasta completar la disolución. **NO AGITAR** para evitar la formación de espuma. Si aparece espuma, dejar reposar la solución en el vial hasta que desaparezca la espuma (durante 5 minutos aproximadamente) y la solución se aclare.
5. Inspeccionar visualmente para detectar material particulado o alteración de la coloración antes de la administración. El producto reconstituido debe ser una solución nítida sin color y no debe administrarse si se observa alteración de la coloración o material particulado.
6. Desechar todo el producto sobrante en el vial. **NO** acumule porciones no utilizadas de los viales.

7. Opcionalmente, KYPROLIS puede administrarse en una bolsa intravenosa.
8. Cuando se administre en bolsa intravenosa, utilizar una aguja calibre 21 o una aguja de un calibre mayor (aguja de 0,8 mm o de menor diámetro externo) para retirar la dosis calculada [ver Dosis y Administración (2.7)] del vial y diluir en una bolsa intravenosa de 50 mL que contenga Dextrosa para Inyección al 5%, USP. El carfilzomib reconstituido para inyección no debe diluirse en bolsa intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% para administración intravenosa.

Las estabilidades de Kyprolis reconstituido a varias temperaturas y según contenedor se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Estabilidad de Kyprolis Reconstituido

Condiciones de Almacenamiento de KYPROLIS Reconstituido	Estabilidad ^a por Contenedor		
	Vial	Jeringa	Bolsa Intravenosa ^b (D5W ^b)
Refrigerado (2°C a 8°C)	24 horas	24 horas	24 horas
Temperatura Ambiente (15°C a 30°C)	4 horas	4 horas	4 horas

^a El tiempo total desde la reconstitución hasta la administración no debe exceder las 24 horas.

^b Dextrosa para Inyección al 5%, USP.

Nuevas indicaciones:
Indicaciones y uso

Terapia Combinada

Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona, o con dexametasona sola, está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido una a tres líneas de tratamiento.

Monoterapia

Kyprolis como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Kyprolis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a carfilzomib o sus derivados o a cualquier excipiente de la formulación.

Advertencias y precauciones

Toxicidades Cardiacas

Luego de la aplicación de Kyprolis Se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardiaca preexistente (por ejemplo, falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía restrictiva, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron generalmente temprano durante el trascurso del tratamiento con Kyprolis (< 5 ciclos). Han ocurrido muertes por paro cardiaco dentro de un periodo de un día de la administración de Kyprolis.

Suspender Kyprolis en caso de eventos adversos cardiacos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de Kyprolis con una reducción de 1 nivel de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio. Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardiaca. En pacientes con falla cardiaca en la línea base o en riesgo de falla cardiaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado.

El riesgo de falla cardiaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. Los pacientes con falla cardiaca Clases III y IV (según New York Heart Association), infarto de miocardio reciente, anomalías de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardiacas y deben someterse a evaluación médica completa (en particular optimización de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis y deben permanecer bajo estricto seguimiento.

Falla Renal Aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron Kyprolis. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 10% de los pacientes tratados con Kyprolis. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron Kyprolis en

monoterapia. El riesgo fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de Kyprolis en el Ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorizar por evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de Kyprolis hasta que se resuelva el SLT.

Toxicidad Pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA), falla respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en menos del 1% de los pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir Kyprolis.

Hipertensión Pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados con Kyprolis siendo Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Disnea

Se reportó disnea en el 28% de los pacientes tratados con Kyprolis, siendo Grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender Kyprolis en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido mortales. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender Kyprolis y evaluar. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en la evaluación de riesgo/beneficio.

Trombosis Venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con Kyprolis. En el Estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el brazo de Kyprolis/lenalidomida/dexametasona (KRd) versus el 6% en el brazo lenalidomida/dexametasona (Rd). En el Estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo Kyprolis/dexametasona (Kd) versus 2% en el brazo bortezomib/dexametasona (Vd). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con Kyprolis en monoterapia fue de 2%.

Se recomienda trombopprofilaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en terapia combinada de Kyprolis y dexametasona o de lenalidomida y dexametasona. El régimen de trombopprofilaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un método de anticoncepción efectivo alternativo durante el tratamiento con Kyprolis en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona.

Reacciones a la Infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron KYPROLIS. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de KYPROLIS. Administrar dexametasona previo a KYPROLIS para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Hemorragia y Trombocitopenia

Se han reportado casos de hemorragia (por ejemplo, hemorragia gastrointestinal, pulmonar o intracraneal) en pacientes tratados con KYPROLIS, a menudo asociados con trombocitopenia. Algunos de estos eventos han sido fatales.

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los Días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo [ver Reacciones Adversas (6)]. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 40% de los pacientes en estudios clínicos con Kyprolis. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Kyprolis. Reducir o suspender la administración según sea apropiado.

Toxicidad Hepática y Falla Hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado.

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciarse el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado PTT/SHU.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron Kyprolis. El SEPR, anteriormente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuroradiológicas (IRM). Suspender Kyprolis si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado SEPR.

Toxicidad Embriofetal

Basado en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas usando Kyprolis. Carfilzomib

causó toxicidad embrio-fetal en conejas gestantes a dosis que son inferiores a las recomendadas en pacientes.

Las mujeres en edad gestacional deben ser advertidas para evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Deberá advertirse a los hombres en edad reproductiva que eviten procrear mientras estén siendo tratados con Kyprolis. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo para el feto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.8, 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.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 4 de junio de 2016**
- **Información para Prescribir versión 4 de junio de 2016**

Nueva dosificación:

Control de la Hidratación, Líquidos y Electrolitos

Se requiere hidratación adecuada antes de administrar las dosis en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con un alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye líquidos orales (30 mL por kg al menos 48 horas antes del Día 1 del Ciclo 1) y líquidos intravenosos (250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el Ciclo 1). En caso de ser necesario, administrar de 250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos adicionales, luego de la administración de KYPROLIS. Continuar la hidratación oral y/o intravenosa a necesidad, en ciclos posteriores. Monitorizar a los pacientes para detectar signos de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales del paciente, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o con riesgo de padecerla.

Durante el tratamiento con Kyprolis, monitorizar los niveles de potasio en suero de forma regular.

Premedicaciones

En monoterapia, pre medicar con 4 mg de dexametasona (o con la dosis recomendada de dexametasona en el caso de terapia combinada vía oral o intravenosa al menos 30 minutos, pero no más de 4 horas, antes de todas las dosis de Kyprolis durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Reiniciar la premedicación con dexametasona si estos síntomas ocurren durante ciclos posteriores.

Administración

Administrar como infusión durante 10 o 30 minutos, dependiendo del régimen de dosis de Kyprolis [ver Dosis y Administración (2.7)]. No se debe administrar en bolo. Lavar la línea de administración intravenosa con solución salina o con dextrosa al 5% para inyección USP, inmediatamente antes y después de la administración de Kyprolis. No mezclar Kyprolis ni administrarlo como infusión con otros medicamentos.

Cálculo de la Dosis

Calcular la dosis de Kyprolis usando el área de superficie corporal del paciente en la línea base. Los pacientes con un área de superficie corporal superior a 2,2 m² deben recibir una dosis basada en el área de superficie corporal de 2,2 m².

Tromboprolifaxis

Se recomienda realizar tromboprolifaxis en el caso de pacientes tratados con Kyprolis en combinación con dexametasona o con lenalidomida más dexametasona. El régimen de tromboprolifaxis debe establecerse con base en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Profilaxis para la Infección

Considerar la profilaxis antiviral para pacientes bajo tratamiento con Kyprolis para reducir el riesgo de reactivación del herpes zoster.

Dosis Recomendada

Kyprolis en Combinación con Lenalidomida, y Dexametasona

Para el régimen de terapia combinada con lenalidomida y dexametasona, administrar Kyprolis por vía intravenosa como infusión durante 10 minutos, dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 1. Cada periodo de 28 días se

considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de Kyprolis los Días 8 y 9. Interrumpir Kyprolis después del Ciclo 18. En los Días 1-21 se administran 25 mg de lenalidomida por vía oral, y en los Días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días se administran 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa.

Tabla 1: Kyprolis (Infusión de 10 Minutos) en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diarios									-	-	
	Ciclos 2 al 12											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diarios									-	-	
	Ciclos 13 en adelante ^a											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diarios									-	-	

a Kyprolis se administra hasta el Ciclo 18; posteriormente se continúa con lenalidomida y dexametasona.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona sobre la administración concomitante de otros medicamentos que puedan ser necesarios con el uso de estos agentes, como la profilaxis con anticoagulantes o con antiácidos.

Kyprolis en Combinación con Dexametasona

Para el régimen en combinación con dexametasona, administrar Kyprolis intravenosamente como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido por un periodo de descanso de 12 días como se muestra en la Tabla 2. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar Kyprolis como infusión de 30 minutos a una dosis inicial de 20 mg/m² en los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar a una dosis de 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Dexametasona 20 mg se administra vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23 de cada ciclo de 28 días. Administrar dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de administrar Kyprolis.

Tabla 2: KYPROLIS (Infusión de 30 Minutos) en Combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclos 2 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a El tiempo de infusión es 30 minutos y permanecerá consistente durante todo el régimen.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable [ver Dosis y Administración (2.8)]. Consulte la Información para Prescribir de dexametasona para otros medicamentos concomitantes.

Kyprolis en Monoterapia

En monoterapia, administrar Kyprolis por vía intravenosa (IV) como infusión de 10 minutos como se describe a continuación.

Administrar Kyprolis en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

Infusión de 10 Minutos

Administrar Kyprolis por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos. La dosis inicial de Kyprolis recomendada es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de los Días 8 y 9 de Kyprolis. Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable.

Tabla 3: Kyprolis en Monoterapia (Infusión de 10 Minutos) ^a

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 2 al 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

(mg/m ²)									
----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

^a El tiempo de infusión permanece igual durante todo el tratamiento. Para cada dosis de KYPROLIS del Ciclo 1 es necesaria la premedicación con dexametasona.

Modificaciones de Dosis Basadas en Toxicidades

Modificar la dosis con base en la toxicidad. Las acciones recomendadas y modificaciones de dosis para KYPROLIS se presentan en la Tabla 4. Las reducciones de los niveles de dosis se presentan en la Tabla 5. Para las recomendaciones de dosis, consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona, respectivamente.

Tabla 4: Modificaciones de Dosis por Toxicidad Durante el Tratamiento con KYPROLIS

Toxicidad Hematológica	Acción Recomendada
<ul style="list-style-type: none"> RAN < 0,5 x 10⁹/L 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera a ≥ 0,5 x 10⁹/L, continuar al mismo nivel de dosis Para disminuciones posteriores a < 0,5 x 10⁹/L, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar una la reducción del 1 nivel de la dosis al reiniciar KYPROLIS^a
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril RAN < 0,5 x 10⁹/L y temperatura oral > 38,5°C o dos lecturas consecutivas de > 38,0°C durante 2 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre reiniciar al mismo nivel de dosis.
<ul style="list-style-type: none"> Plaquetas < 10 x 10⁹/L o evidencia de hemorragia con trombocitopenia [ver <i>Advertencias y Precauciones (5)</i>] 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera a ≥ 10 x 10⁹/L y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis Para disminuciones posteriores a < 10 x 10⁹/L, seguir las mismas recomendaciones señaladas
Toxicidad Renal	Acción Recomendada

<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica $\geq 2 \times$ línea base, o • Depuración de creatinina < 15 mL/min, o disminución de la depuración de creatinina a $\leq 50\%$ de la línea base, o si se requiere diálisis 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis y continuar monitorizando la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> ○ Si se atribuye a KYPROLIS, reiniciar cuando la función renal se recupere hasta el 25% de la línea base; iniciar con una reducción de 1 nivel de la
Otras Toxicidades No	Acción Recomendada
<ul style="list-style-type: none"> • Todas las demás toxicidades severas o potencialmente mortales^b no 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis hasta que se recupere o retorne al valor basal • Considerar reiniciar el siguiente

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

^a Ver Tabla 5 para reducciones del nivel de dosis.

^b Grado 3 y 4 según CTCAE.

Tabla 5: Reducciones del Nivel de Dosis para KYPROLIS

Régimen	Dosis	Primera Reducción de Dosis	Segunda Reducción de Dosis	Tercera Reducción de Dosis
Monoterapia (20/27 mg/m ²)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-
KYPROLIS, Lenalidomida y Dexametasona	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-
KYPROLIS y Dexametasona	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}

Nota: El tiempo de infusión permanece igual durante la(s) reducción(es) de dosis.

^a Si los síntomas persisten, suspenda el tratamiento con KYPROLIS.

Reconstitución y Preparación para Administración Intravenosa

Los viales de KYPROLIS no contienen preservantes antimicrobianos y son de uso único. Los viales no abiertos de KYPROLIS son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el empaque cuando son almacenados en el empaque

original entre 2°C a 8°C. La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2 mg/mL. La cantidad de KYPROLIS contenida en un vial de un solo uso (60 mg de carfilzomib) puede superar la dosis requerida. Se debe tener precaución al calcular la cantidad administrada para evitar una sobredosis. Leer las instrucciones de preparación completas antes de su reconstitución. Cuando la solución y el contenedor lo permitan, los medicamentos parenterales deberán inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y alteración de la decoloración antes de la administración.

Pasos en la Reconstitución/Preparación:

1. Remover el vial del refrigerador justo antes de usar.
2. Calcular la dosis (mg/m²) y el número de viales de KYPROLIS necesarios, utilizando el área de superficie corporal (ASC) basal del paciente. Los pacientes con un ASC superior a 2,2 m² deben recibir una dosis basada en un ASC de 2,2 m². No son necesarios ajustes de la dosis para cambios de peso menor o igual al 20%.
3. Utilizar una aguja calibre 21 o de un calibre mayor (aguja de 0,8 mm o de menor diámetro externo) para reconstituir asépticamente cada vial inyectando lentamente 29 mL de Agua Estéril para Inyección, USP, a través del tapón y dirigiendo la solución hacia la pared interior del vial para minimizar la formación de espuma.



4. Girar suavemente y/o invertir lentamente el vial durante aproximadamente 1 minuto, o hasta completar la disolución. **NO AGITAR** para evitar la formación de espuma. Si aparece espuma, dejar reposar la solución en el vial hasta que desaparezca la espuma (durante 5 minutos aproximadamente) y la solución se aclare.
5. Inspeccionar visualmente para detectar material particulado o alteración de la coloración antes de la administración. El producto reconstituido debe ser una solución nítida sin color y no debe administrarse si se observa alteración de la coloración o material particulado.

6. Desechar todo el producto sobrante en el vial. **NO** acumule porciones no utilizadas de los viales.
7. Opcionalmente, Kyprolis puede administrarse en una bolsa intravenosa.
8. Cuando se administre en bolsa intravenosa, utilizar una aguja calibre 21 o una aguja de un calibre mayor (aguja de 0,8 mm o de menor diámetro externo) para retirar la dosis calculada del vial y diluir en una bolsa intravenosa de 50 mL que contenga Dextrosa para Inyección al 5%, USP. El carfilzomib reconstituido para inyección no debe diluirse en bolsa intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% para administración intravenosa.

Las estabilidades de Kyprolis reconstituido a varias temperaturas y según contenedor se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Estabilidad de Kyprolis Reconstituido

Condiciones de Almacenamiento de KYPROLIS Reconstituido	Estabilidad ^a por Contenedor		
	Vial	Jeringa	Bolsa Intravenosa ^a (D5W ^b)
Refrigerado (2°C a 8°C)	24 horas	24 horas	24 horas
Temperatura Ambiente (15°C a 30°C)	4 horas	4 horas	4 horas

^a El tiempo total desde la reconstitución hasta la administración no debe exceder las 24 horas.

^b Dextrosa para Inyección al 5%, USP.

**Nuevas indicaciones:
Indicaciones y uso**

Terapia Combinada

Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona, o con dexametasona sola, está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido una a tres líneas de tratamiento.

Monoterapia

Kyprolis como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Kyprolis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a carfilzomib o sus derivados o a cualquier excipiente de la formulación.

Advertencias y precauciones

Toxicidades Cardiacas

Luego de la aplicación de Kyprolis Se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardiaca preexistente (por ejemplo, falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía restrictiva, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron generalmente temprano durante el transcurso del tratamiento con Kyprolis (< 5 ciclos). Han ocurrido muertes por paro cardiaco dentro de un periodo de un día de la administración de Kyprolis.

Suspender Kyprolis en caso de eventos adversos cardiacos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de Kyprolis con una reducción de 1 nivel de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio. Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardiaca. En pacientes con falla cardiaca en la línea base o en riesgo de falla cardiaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado.

El riesgo de falla cardiaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. Los pacientes con falla cardiaca Clases III y IV (según New York Heart Association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardiacas y deben someterse a evaluación médica completa (en particular optimización de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis y deben permanecer bajo estricto seguimiento.

Falla Renal Aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron Kyprolis. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 10% de los pacientes tratados con Kyprolis. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron Kyprolis en monoterapia. El riesgo fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de Kyprolis en el Ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorizar por evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de Kyprolis hasta que se resuelva el SLT.

Toxicidad Pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA), falla respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en menos del 1% de los pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir Kyprolis.

Hipertensión Pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados con Kyprolis siendo Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardiacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Disnea

Se reportó disnea en el 28% de los pacientes tratados con Kyprolis, siendo Grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender Kyprolis en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido mortales. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender Kyprolis y evaluar. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en la evaluación de riesgo/beneficio.

Trombosis Venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con Kyprolis. En el Estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el brazo de Kyprolis/lenalidomida/dexametasona (KRd) versus el 6% en el brazo lenalidomida/dexametasona (Rd). En el Estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo Kyprolis/dexametasona (Kd) versus 2% en el brazo bortezomib/dexametasona (Vd). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con Kyprolis en monoterapia fue de 2%.

Se recomienda tromboprolifaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en terapia combinada de Kyprolis y dexametasona o de lenalidomida y dexametasona. El régimen de tromboprolifaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un método de anticoncepción efectivo alternativo durante el tratamiento con Kyprolis en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona.

Reacciones a la Infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron Kyprolis. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de Kyprolis. Administrar dexametasona previo a Kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Hemorragia y Trombocitopenia

Se han reportado casos de hemorragia (por ejemplo, hemorragia gastrointestinal, pulmonar o intracraneal) en pacientes tratados con KYPROLIS, a menudo asociados con trombocitopenia. Algunos de estos eventos han sido fatales.

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los Días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo [ver Reacciones Adversas (6)]. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 40% de los pacientes en estudios clínicos con Kyprolis. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Kyprolis. Reducir o suspender la administración según sea apropiado.

Toxicidad Hepática y Falla Hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado.

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciarse el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado PTT/SHU.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron Kyprolis. El SEPR, anteriormente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuroradiológicas (IRM). Suspender Kyprolis si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado SEPR.

Toxicidad Embriofetal

Basado en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas usando Kyprolis. Carfilzomib causó toxicidad embrio-fetal en conejas gestantes a dosis que son inferiores a las recomendadas en pacientes.

Las mujeres en edad gestacional deben ser advertidas para evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Deberá advertirse a los hombres en edad reproductiva que eviten procrear mientras estén siendo tratados con Kyprolis. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo para el feto.

3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN

3.8.1. REPATHA® 140 mg/mL

Expediente : 20087350
 Radicado : 2014169260 / 2016035952/**2016062988**
 Fecha : 18/03/2016
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S
 Fabricante : Amgen Manufacturing Limited-

Composición: Cada 1.0 mL de solución contiene 140 mg de evolocumab (140mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Hiperlipidemia Primaria y Dislipidemia Mixta:

Repatha está indicado en adultos con hiperlipidemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como un adyuvante de la dieta para reducir los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), colesterol total (CT), apolipoproteína B (ApoB), colesterol ligado a lipoproteínas No HDL (colesterol no HDL), CT/colesterol HDL, ApoB/apolipoproteína A1 (ApoA1), colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad (colesterol VLDL), triglicéridos (TG) y lipoproteína(a) (Lp[a]), y para incrementar los niveles de colesterol HDL y ApoA1:

- En combinación con una estatina o con estatina y otros tratamientos para reducir los lípidos (por ejemplo, con ezetimiba), o
- Solo o en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos en pacientes con intolerancia a las estatinas, o
- Solo o en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos en pacientes en quienes las estatinas no son un tratamiento clínicamente apropiado.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

Repatha está indicado en adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH) para reducir los niveles de colesterol LDL, CT, ApoB y colesterol no-HDL, en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos (por ejemplo, estatinas, aféresis de LDL).

Contraindicaciones: Ninguna

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2015044732, mediante la cual se niega la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, en el sentido de indicar:

- Que el producto para el cual se solicita la aprobación, se encuentra registrado en dos países de referencia en el momento en que se llevo acaba la sesión de la sala especializada, estos países son: Estados Unidos y Union europea. Por lo tanto la información presentada cumple con los requerimientos establecidos en la norma sanitaria. Adicionalmente a la fecha el producto ha sido aprobado en otros países de referencia como: Canada, Japon, Suiza, en donde la evaluación por parte de las autoridades sanitarias se baso en los mismos estudios clínicos sometidos en la solicitud inicial.
- Que la información presentada específicamente los estudios Fase III sometidos inicialmente y los resultados actualizados de los estudios requeridos por la Comisión si demuestran la eficacia, utilidad, conveniencia y seguridad del producto

y que la respuesta presentada mediante radicado 2015091155, cumple satisfactoriamente con lo requerido.

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. CYRAMZA

Expediente : 20098782
 Radicado : 2015121006 / 2016020693
 Fecha : 19/02/2016
 Interesado : Eli LillyInteramericaInc
 Fabricante : Eli Lilly and Company

Composición: Ramucirumab10mg/mL

Forma farmacéutica: Solucionpara infusiónintravenosa

Presentaciones:

Vial de 500 mg/50mL
 Vial de 100 mg/10mL

Indicaciones:

Cyramza En combinacióncon Paclitaxel está indicado parael tratamiento depacientes con Adenocarcinomagástricoavanzado o metastásico oconadenocarcinoma dela unión gástrico- esofágicaavanzado ometastásicocon progresión dela enfermedad, posteriora la quimioterapia con Fluoropirimidinao platino

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o algún componente de Cyramza

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2016005073, mediante la cual se niega la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, en el sentido de indicar:

- Que hubo una indebida motivación del acto adminstrativo por cuanto no son claras las razones y motivos de la negación, ni tampoco es claro como se

realiza la valoración del expediente, cuando el solicitante hizo una solicitud por una indicación y la sala la estudia y se pronuncia por dos indicaciones.

- Que hubo violación del derecho de defensa por cuanto la sala omitieron requerir a Eli Lilly Interamericana INC para que allegara la información necesaria que respaldara la evaluación farmacológica del producto.
- Que hubo violación del principio de legalidad por cuanto el INVIMA debió establecer la forma correcta las normas que sustentan la negación, y no como ocurrió en el presente caso donde se hace referencia a conceptos no regulados por la Ley, y sobre los cuales la misma Comisión no define.
- Que la decisión del INVIMA no hizo un análisis de fondo del producto por cuanto, se encuentra aprobado en todos los países de referencia a los que hace mención del Decreto 677.

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.

3.8.3. RASAPARK

Expediente : 20090203
 Radicado : 2015027300 / 2015135675 / 2016045254
 Fecha : 08/04/2016
 Interesado : Novamed S.A
 Fabricante : CI Farmacápsulas S.A.

Composición: Cada tableta contiene Rasagilina mesilato equivalente rasagilina 1 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

Contraindicaciones: En niños y adolescentes menores de 18 años no recomendado, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población. Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) o petidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilinas y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2016006382 del 25/02/2016, mediante la cual se niega los estudios farmacológicos para el producto de la referencia, en el sentido de indicar:

- Que mediante escrito No. 2015027300 del 6 de marzo, se solicitó a la sala Especializada aprobación de estudios farmacocinéticos para el producto Rasapark.
- Que mediante numeral 3.2.3 del Acta No. 14 de 2015, la sala considero que se deben allegar estudios farmacocinéticos in-vivo comparativo con un producto de referencia.
- Con radicado No. 2015135675 del 14 de Octubre de 2015 se dio respuesta manifestando que no son necesarios los estudios solicitados allegando los respectivos sopertes y solicitando se conceda Bioexención.
- Que a través del concepto del numeral 3.2.8 del Acta 27 del 30 de noviembre de 2015 la sala negó el producto.

En este sentido se reitera que el mismo no es necesario para el producto presentado y solicitamos que la bioextención de los estudios de bioequivalencia es aplicable a este producto, así mismo se reitera que se debe aprobar los estudios de Biodisponibilidad teniendo en cuenta que estos fueron sometidos para estudios dentro de la vigencia del decreto 1400 de 2001 que solicita dicho estudios para medicamentos como antiparkinsonianos.

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.

3.8.4. DAUNOXOME®

Expediente : 20094954
 Radicado : 2015083427/2015127741
 Fecha : 19/04/2016
 Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
 Fabricante : Gilead Sciences, Inc -Baxter Oncology GmbH

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016010860 generada por concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.1.3. , para continuar con la aprobación de declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 al principio activo daunorubicina liposomal citrato.

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.

3.8.5. CIMTABINA 500 mg

Expediente : 20065547
 Radicado : 2014092649 / 2015030827 / 2015114964
 Fecha : 02/09/2015
 Fecha C.R. : 22/03/2016
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene capecitabina 500 mg

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 avanzado 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. No debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como la brivudina. 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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente al concepto emitido en el Acta No. 10 de 2015, numeral 3.2.2 en el sentido de:

1. Tener en cuenta la información del alcance allegada el 04 de agosto de 2015 bajo radicado No. 2015100471 (Complemento de la validación de los ensayos de

precisión y exactitud en la metodología de cuantificación de la liberación del principio activo), con el objeto que se evalúe esta información como prueba constitutiva del expediente para tomar una decisión a fondo.

2. Revocar el Artículo Primero de la Resolución 2015027857 del 16 de Julio de 2015. Notificada el 25 de agosto de 2015, teniendo en cuenta los hechos y la parte considerativa del presente.
3. Aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto Cimtabina 500mg de laboratorios Chalver de Colombia S.A.

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 MABTHERA®

Radicado : 16083524
 Fecha : 05/08/2016
 Interesado : Productos Roche S.A.

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

1. Si el laboratorio Reliance Life Sciences con dirección Navi – Mumbai – india cuenta con la autorización por parte del INVIMA para la manufactura de productos biotecnológicos.
2. Si el laboratorio fabricante Reliance Life Sciences con dirección Navi – Mumbai – india cuenta con certificación en BPM por parte del INVIMA, áreas especiales de manufactura de productos biológicos y cumple con el área especial y separada para la fabricación de estos productos, de acuerdo a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 3028 de 2008.
3. Se indique cuáles son las indicaciones solicitadas en la evaluación farmacológica presentada mediante radicado 2016080942 de fecha 17 de junio de 2016, solicitante Laboratorios Legrand y fabricante Reliance Life Sciences con dirección Navi – Mumbai – india, Expediente: 20110984
4. Se indique cual es la evidencia de estudios clínicos comparativos fase III con el innovador (Mabthera® de Productos Roche S.A.) que sustentan los parámetros

de eficacia clínica y seguridad (incluyendo inmunogenicidad) para las indicaciones solicitadas del producto Rituximab de las compañías Laboratorios Legrand y fabricante Reliance Life Sciences con dirección Navi –Mumbai – india expediente: 20110984.

5. Se indique la relación de países y tiempo en el mercado en donde el producto se encuentra comercializado.

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.

3.10.2 COAGIL VII®

Radicado : 16081190
 Fecha : 01/08/2016
 Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicite a la compañía Novo Nordisk Colombia S.A.S.

1. Dado que el producto Coagil VII®, no ha tenido reporte de efectos adversos serios, acredite ante su despacho la documentación a la cual se hace referencia en su derecho de petición, sopena de estar incurso en aseveraciones falsas sobre el comportamiento del producto Coagil VII® en el mercado.
2. Acredite ante su despacho los reportes adversos que ha tenido el producto Novoseven, comercializado por la sociedad Novo Nordisk Colombia S.A.S., en razón a que aduce que el producto Coagil VII®, ha tenido reacciones adversas serias, lo cual es confuso dado que el producto bajo la marca Coagil VII® no ha reportado reacciones adversas serias en Rusia país de origen, y aún no ha iniciado su comercialización en Colombia u otro país en américa latina razón por la cual creemos que su interés en conocer las reacciones adversas que ha presentado el producto derivan de la comercialización misma del producto Novoseven. Por lo tanto, en razón al interés general que conlleva el comportamiento de este producto biológico en el mercado, despierta nuestro interés en que dicha compañía que si comercializa el producto en Colombia, acredite ante su despacho los reportes adversos serios que han tenido el medicamento biológico en sus años de comercialización y el manejo que le han dado a los mismos.
3. Se conteste el derecho de petición bajo radicado No. 16035510 de fecha 12/04/2016, ratificando la aprobación de la evaluación farmacológica del producto Coagil VII®, mediante Resolución No. 2014030463 del 19 Septiembre del 2014, basados en que los argumentos expuestos en el mencionado derecho de petición, carecen de todo fundamento haciendo improcedente la solicitud de

revocatoria a la aprobación de evaluación farmacológica del producto Coagil VII®, teniendo en cuenta que el estudio y aprobación del producto Coagil VII® cumplió todos los pasos legales dentro del procedimiento administrativo correspondiente, y que dicha aprobación ya consta en acto administrativo expedido por la Dirección de Registros Sanitarios conllevando a la aplicación de todos los principios administrativos de debido proceso, derecho defensa y presunción de legalidad del acto Administrativo.

4. Se ratifique con direccionamiento al grupo de registro sanitario la aprobación de la evaluación farmacológica del producto Coagil VII®, basados en que el producto cumplió con todas y cada una de las exigencias de orden farmacológico aplicables para el momento de su aprobación, siendo ilegal la pretensión de aplicación retroactiva de un decreto reglamentario que inclusive hoy día no está vigente como lo es el decreto 1782 del 18 de septiembre del 2014, dado que este artículo 26 del mencionado decreto condiciona la entrada en vigencia de dicho decreto hasta tanto se expidan las guías de evaluación de inmunogenicidad y guías de estabilidad que tratan los numerales 22.1, y 22.3, del artículo 22 ibídem, las cuales aún se mantienen pendientes de expedición.

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

3.10.3. COAGIL VII®

Radicado : 16035510
 Fecha : 12/04/2016
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se revoque el concepto establecido en el Acta No. 9 de 2014 numeral 3.83.1, por la cual se aprobó la evaluación farmacológica del producto COAGIL® con expediente 20059932, debido a que se cuenta con información técnica científica que demuestra reacciones adversas serias, y que en agencias sanitarias internacionales como las de Chile y Perú donde el producto pretendió ingresar, las autoridades sanitarias negaron o declararon el abandono de las solicitudes del registro sanitario correspondiente.

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.

3.10.4. RADICADO 16081799

Fecha : 02/08/2016
 Interesado : Químicos Farmacéuticos Abogados S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

1. Al consultar el manual de Normas Farmacológicas, se presenta el caso que un principio activo que se encuentra aceptado en forma de tabletas.
2. El producto que se quiere registrar corresponde al mismo principio activo y concentración pero en forma de tabletas recubiertas.
3. La cubierta que tiene la tableta no obedece a razones de modificación de liberación, sino a factores tales como protección de luz, humedad y enmascarar sabores.
4. Se consulta:
 - a) Si el principio activo en forma de tabletas recubiertas, se considera incluido en el Manual de Normas Farmacológicas.
 - b) Si adicionalmente, existe en actas de la Comisión Revisora algún concepto a este respecto

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no es necesario que se solicite la inclusión en normas farmacológicas, ya que este caso planteado no modifica liberación del principio activo.

3.10.5 CYSTAGON

Radicado : 16079378
 Fecha : 27/07/2016
 Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se excluya de cualquier tipo de listado de medicamento vitales no disponibles y la no expedición o aprobación de solicitudes de vitales no disponibles para la molécula:

Principio activo	Forma farmacéutica	Concentración	Norma farmacológica
Mercaptamnia bitartrato / Cisteamina Bitartrato	Cápsulas duras	150mg	21.4.1.0.N30

Lo anterior teniendo en cuenta que los elementos para que un producto sea vital no disponible están señalados en el artículo 4 del decreto 481/ a saber:

- Que no se encuentran en fase de investigación clínica
- Que no se encuentran comercializados en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades.
- Que no se encuentren con sustitutos en el mercado.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la solicitud de la referencia fue conceptuada mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.10.2.

3.10.6 FENILBUTIRATO

Radicado : 16085704
 Fecha : 12/08/2016
 Interesado : Metabolica S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que sea excluido del listado de Medicamentos Vitales No Disponibles el producto de la referencia, dado los siguientes puntos:

1. Mediante Resolución No. 2016028753 de 29 de Julio de 2016 el INVIMA concedió Registro Sanitario No. INVIMA 2016M-0017204 para la marca Pheburane[®] (Indicado para el tratamiento de hiperamonemia, terapia complementaria en el tratamiento prolongado de los trastornos del ciclo de la urea, déficit de carbamoilfosfato-sintetasa, ornitina- transcarbamoilasa o argininosuccinato-sintetasa. Está indicado en pacientes con presentación neonatal (déficit enzimático completo que se manifiesta en los primeros 28 días de vida). También está indicado en presentación tardía (déficit enzimático parcial que se manifiesta tras el primer mes de vida) con antecedentes de encefalopatía hiperamonémica.), presentación caja de cartón con 174 gramos de granulado en frasco de 250mL en Polipropileno de alta densidad, con tapa tipo twist-off en polipropileno a prueba de niños, desecante (silica gel), inserto y cuchara dosificadora.
2. Metabolica S.A.S., tiene la capacidad para atender la demanda del mercado.

CONCEPTO: En atención a su solicitud la Sala especializada de medicamentos y productos biológicos acusa recibido y precisa en el término de las competencias determinadas por el Decreto 481 de 2004 en lo referente a la actualización del listado de medicamentos vitales no disponibles, lo siguiente:

El Listado de Medicamentos Vitales No disponibles incluye el medicamento fenilbutirato en todas las presentaciones. Cabe señalar que su solicitud se refiere a la forma Farmacéutica de granulado.

- 1- El Decreto 481/2004 en su artículo 3º. Sobre *Determinación de medicamento vital no disponibles* establece que: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas
- 2- En este mismo decreto en el artículo 4º sobre *Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible*, se estipula que para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios:
 - a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica;
 - b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades;
 - c) Que no cuente con sustitutos en el mercado.

Parágrafo 1º. El INVIMA podrá excluir un medicamento del listado de que trata el

Artículo 30 del presente decreto, cuando desaparezcan las condiciones que generaron su inclusión, o cuando el titular del registro presente solicitud debidamente sustentada sobre su capacidad para atender la demanda del mercado

Razón por la cual, se requiere allegar los soportes que evidencien la capacidad de la empresa para satisfacer la demanda del país (reportes SISMED u otros) en todas las presentaciones.

Una vez se disponga de la información solicitada y los aportes del Ministerio de Salud y Protección Social se revisará de nuevo por la Sala especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión revisora para su análisis y concepto final.

3.10.7. OCTANATE 250UI, 500UI y 1000UI

Radicado : 16050568
Fecha : 16/05/2016

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

- Explicar por qué en los productos Octanate 250UI, 500UI y 1000UI comercializados en Colombia no se declara que estos productos contienen factor de von Willebran FvW como se indica en el Octanate comercializado por Europa.
- Ordenar que se ajuste a la indicación de los productos Octanate 250UI, 500UI y 1000UI a la autorizada en el país de origen de acuerdo con el inserto y no se permita que en Colombia se indique para la Hemofilia Adquirida.

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.

3.10.8 INMUNOGLOBULINAS

Radicado : 16050556
Fecha : 16/05/2016

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- Que al producto Octagam 5g/50mL (10%) con registro sanitario INVIMA 2012M-0013104 se le exija la corrección del nombre de principio activo con forme a las demás presentaciones del mismo producto Octagam: “proteína de los cuales un porcentaje igual o mayor al 95% es inmunoglobulina humana G”
- Que a el producto Privigen 2.5/25mL (10%) registro sanitario INVIMA 2010M-0011297 se le exija la corrección del nombre del principio activo conforme a las demás presentaciones del mismo producto Privigen: “proteína humana (inmunoglobulina G (igg) >98%)”
- Invocando el derecho a la igualdad, todas las inmunoglobulinas al 10% (Octagam, Privigen, Kiovig.. etc) deben indicar su principio activo de la misma manera, solo indicando su demoninación común internacional y no con información diferenciadora como se observa en los numerales 1^a y 2^a que pueden influenciar la desición del prescriptor.

Lo anterior teniendo en cuenta los siguientes antecedentes:

1. Respecto a la forma en que figura el principio activo en los productos Octagam al 10%:

En el caso del producto Octagam 5g/50mL (10%) registro sanitario INVIMA 2012M-0013104, la descripción del principio activo aparece como: “proteína de los cuales un porcentaje igual o mayor al 95% es inmunoglobulina humana g (distribución de subclases de igg: igg1 aprox. 60% igg2 aprox 7% igg3 aprox 7% igg4 aprox 1%)”

2. Respecto a la forma en que figura el principio activo en los productos Privigen al 10%:

En el caso del producto Privigen 2.5/25mL (10%) registro sanitario INVIMA 2010M-0011297, la descripción del principio activo aparece como: “(proteína plasmática humana con al menos 98% de inmunoglobulina g (igg). Distribución de las subclases de igg (valores promedio): igg1 67.8%, igg2 28.7%, igg3 2.3%, igg4 1.2% el contenido máximo de iga es de 0.625mg.)”

3. Respecto a la forma en que figura el principio activo en el producto Kiovig al 10%

En el caso de los productos Kiovig 1g/10mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL y 30g/300mL (10%) registro sanitario INVIMA 2007M-0007337, la descripción del principio activo aparece como: “inmunoglobulina humana (al menos 98% es inmunoglobulina g)”

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

3.11. CONSULTAS

3.11.1 COLÁGENO 100 mcg

La Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora definir si el producto Colágeno 100 mcg es considerado un medicamento o de lo contrario podría ser un dispositivo médico, toda vez que algunos de los excipientes del producto son considerados medicamento. Así mismo es preciso mencionar la indicación de uso: *"mejorar el movimiento, contribuyendo al retraso del deterioro fisiológico de las articulaciones y tejidos, así como a contrarrestar cualquier daño causado por:*

envejecimiento, defectos posturales, enfermedades crónicas concomitantes, trauma y lesiones, agentes concomitantes"

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no es considerado un dispositivo médico sino un medicamento por lo tanto debe cumplir con lo establecido en la Normatividad Sanitaria vigente es decir cumplir con las etapas de evaluación farmacológica y Registro Sanitario.

3.11.2 PARACETAMOL (ACETAMINOFÉN) 1g /100mL Solución para Infusión

Expediente : 20048683
Radicado : 16090926
Interesado : Fresenius Kabi Deutschland Gmbh

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la aplicación del llamado a revisión de oficio emitido mediante Resolución No. 2016018911, mediante la cual se llama a revisión de oficio al producto Paracetamol (Acetaminofen) 1g/100mL solución para infusión.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los conceptos del Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1. y Acta No. 02 de 2015, numeral 3.6.1., aplican para el producto de la referencia.

3.11.3 SUNDER I

Radicado : 16080074
Fecha : 29/07/2016

El interesado solicita a la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora copia del informe o informes, realizados por los expertos en donde concluyen que el producto presenta más efectos negativos que positivos a los pacientes que son tratados con el producto Sunder I, según acta No. 69 de 1996. Numeral 2.3.5., y copia de cualquier otro informe similar relacionado con el mismo tema sea anterior o posterior a la fecha de los informes reportados en el acta antes mencionada.

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

3.11.4 AZUL DE METILENO SOLUCIÓN INYECTABLE 10MG/ML

Radicado : 16087294
 Fecha : 18/08/2016
 Interesado : HB Human BioScience S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la ampliación de indicaciones para el producto de la referencia, siendo un Medicamento Vital No Disponible:

- Tratamiento de vasoplejía.
- Síndrome de encefalopatía inducida por tratamientos con ifosfamidias.
- Colorante como medio de tinción de tejidos en cirugías.
- Choque séptico refractario.

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

3.11.5 RADICADO 16071185

Fecha : 07/07/2016
 Interesado : GlaxoSmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- a) ¿Qué clase de medicamentos en formas farmacéuticas de aplicación tópica requieren presentar estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia. No es claro el concepto, para medicamentos con principios activos de carácter analgésico o antiinflamatorio de aplicación tópica, por ejemplo (geles, cremas, ungüentos tópicos con naproxeno, ketoprofeno o diclofenaco), que si bien están formulados para una acción localizada, por condiciones naturales del mecanismo de acción y eliminación, pueda alcanzar algunos niveles mínimos de principio activo a nivel sistémico.
- b) Para efectos de sometimiento a aprobación de un nuevo Registro Sanitario o una renovación del Registro Sanitario; ¿que estudios y/o soportes deben presentar para el caso de medicamentos en formas farmacéuticas de aplicación tópica como los antes mencionados (cremas o geles tópicos con principio activo analgésico)?

- c) Para la renovación de los registros sanitarios de los productos antimicóticos de aplicación tópica (ejemplo cremas o soluciones tópicas de clotrimazol) o los análogos que hay en el mercado, ¿habría que presentar algún tipo de soporte particular como parte del cumplimiento de esta resolución?. Si es cierto, ¿Qué soportes, estudios o documentos se requerirían?.
- d) Para la renovación de los registros sanitarios de los productos para aplicación en mucosas como clotrimazol cánulas para aplicación vaginal o preparaciones para aplicación anal para efecto localizado (antihemorroides), y los análogos que hay en el mercado, ¿habría que presentar algún tipo de soporte particular como parte del cumplimiento de esta resolución?. Si es el caso ¿Qué, soportes estudios o documentos se requerirían?
- e) Para la renovación de los registros sanitarios los productos Doloflex con registro INVIMA 2010M-0011384, VOLTAREN[®] EMULGEL[®] FORTE 2.32% con registro sanitario INVIMA 2013M-0014657, VOLTAREN EMUGEL INVIMA 2008M-011124 R1, LAMISIL1% CREMA INVIMA 2008M-011233-R1, LAMISIL DERMGEL INVIMA 2008M-011774-R1, LAMISIL SOLUCIÓN 1% INVIMA 2008M-011379-R1, PROCTO-GLYVENOL CREMA INVIMA 2008M-010541-R1 y los análogos que existen en el mercado, ¿habría que presentar algún tipo de soporte particular como parte del cumplimiento de esta resolución? Si es el caso ¿Qué, soportes estudios o documentos se requerirían?
- f) Si un medicamento de aplicación tópica es de venta libre y su principio activo no está incluido en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, se entiende exento de la presentación de estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia?
- g) Para el caso de un medicamento en forma farmacéutica de aplicación tópica, el cual busca únicamente un efecto localizado en el sitio de la aplicación pero para el que se sabe que por las características del principio activo una pequeña porción puede llegar al torrente sanguíneo, se requiere la presentación de estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia en cumplimiento de la Resolución 1124 de 2016? Si es el caso ¿Qué, soportes estudios o documentos se requerirían?
- h) Por último, por favor aclarar si un medicamento de liberación prolongada con un principio activo que o no está incluido en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 ¿se requiere la presentación de estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia para la obtención de un nuevo registro sanitario o para su renovación? Y cuales específicamente se requerirían? Si es el caso ¿Qué, soportes estudios o documentos se requerirían?

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

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. PRALUENT®

Expediente : 20097020

Radicado : 2015105467 / 2015151937

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.1.4., en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es 8.2.4.0.N10.

3.12.2 ALPROLIX® 250 UI

Expediente : 20107435

Radicado : 16084152

Fecha : 08/08/2016

Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG.

Composición: Factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc (rFIXFc) 250 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado con diluyente para reconstituir a solución para infusión

Indicaciones:

Alprolix®, factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc, es un concentrado de factor de coagulación IX recombinante derivado de ADN indicado en adultos y niños con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX) para:

- Control y prevención de episodios de sangrado,
- Manejo perioperatorio,
- Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado.

Contraindicaciones:

Alprolix® está contraindicado en individuos que tienen una historia conocida de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes del producto

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.3.1, en cuanto a la indicación del producto de la referencia así:

Como se aprueba en acta 15 de 2016, numeral 3.1.3.1	Como se solicito
<p>Alprolix[®], factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc, es un concentrado de factor de coagulación IX recombinante derivado de ADN indicado en adultos y niños <u>mayores de 12 años</u> con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX) para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control y prevención de episodios de sangrado, • Manejo perioperatorio, • Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado. 	<p>Alprolix[®], factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc, es un concentrado de factor de coagulación IX recombinante derivado de ADN indicado en adultos y niños con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX) para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control y prevención de episodios de sangrado, • Manejo perioperatorio, • Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado.

Se solicita aclare y/o reconsidere el concepto en relación a la restricción de niños menores de 12 años.

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.

3.12.3 FLUBENDAZOL 300MG

Radicado : 16081277
 Fecha : 01/08/2016
 Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar acerca de la información farmacológica para el producto de la referencia, el cual se encuentra en trámite de renovación según Radicado No. 2005023083 de Noviembre 11 de 2005, fue aprobada la evaluación farmacéutica, indicándose que el principio activo y forma farmacéutica se aprobaban bajo la norma farmacológica No. 4.2.20.N10, sin embargo tal concepto así como las indicaciones y contraindicaciones no se encuentran en las actas de Comisión Revisora.

A continuación se relaciona la información aprobada en el registro.

Indicaciones: Antihelmintico

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, niños menores de dos años de edad.

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.

3.12.4 NITAZOXANIDA SUSPENSIÓN ORAL 2%

Radicado : 16077430
 Fecha : 22/07/2016
 Interesado : Rochiphar S.A.S

El interesado, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que quede establecido en la norma farmacológica 4.2.6.0.N10 la forma farmacéutica suspensión oral al 2% con formulación líquida y composición “Cada 100 mL suspensión oral contiene nitazoxanida 2,0 g” ya que los conceptos previamente emitidos en Actas hacen referencia únicamente a la forma farmacéutica polvo o granulado para reconstituir a suspensión oral y con base en estos el Grupo de Registros Sanitarios concedió Registro sanitario al producto Mebapar 2% suspensión oral el cual tiene composición “Cada 100 mL suspensión oral contiene nitazoxanida 2,0 g” y forma farmacéutica suspensión oral en formulación líquida.

En consecuencia se solicita que para esta forma farmacéutica y composición sea aprobada la dosis establecida en Acta No. 18 de 2014 numeral 3.3.8 de la siguiente manera: “7.5mg / kg cada 12 horas por 3 días consecutivos de 1 a 3 años 100mg cada 12 horas por 3 días consecutivos 4 a 12 años 200mg cada 12 horas por 3 días consecutivos.”

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 HAVRIX 1440 VACUNA HAVRIX (JUNIOR 720) VACUNA

Expediente : 19991775 / 19989753
 Radicado : 16082601 / 16082604
 Fecha : 04/08/2016

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia 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. 12, numeral 3.4.1, en el sentido de indicar que la versión del inserto e información para prescribir de esta solicitud corresponde a la información para prescribir versión GDS012/IPI08 (15/09/2015) y el inserto versión GDS012/IPI08 (15/09/2015) que se relaciona en el folio 17 de la carta de solicitud de este radicado y no a la referencia GDS011/IPI 08 (15/09/2015), como se relacionó en el formulario de solicitud en el folio 6.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.4.1., en el sentido de indicar que las versiones de inserto e información para prescribir son información para prescribir versión GDS012/IPI08 (15/09/2015) e inserto versión GDS012/IPI08 (15/09/2015) y no como aparecen en el Acta mencionada.

3.12.6 TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/2 mL

Radicado : 2015158767
 Fecha : 7/11/2015
 Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición: Cada 2 mL contienen 100 mg de tramadol clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar que el concepto emitido en Acta 5 de 2016 numeral 3.14.21 corresponde al radicado 2015158767 y no como allí aparece adicionalmente se solicita conceptuar acerca del inserto versión 01 de Noviembre de 2015 allegado, teniendo en cuenta que en el Acta se recomiendan las contraindicaciones “Niños menores de 18 años, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock”, pero el inserto en el ítem Dosis y forma de administración incluye una dosificación dirigida a Adultos y niños mayores de 16 años, insuficiencia hepática e insuficiencia renal y severa.

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

3.12.7 ALGIMIDE® F TABLETAS

Expediente : 24032
Radicado : 2014119125

El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración en el sentido de indicar cual es la dosis máxima permitida de codeína en adultos ya que en acta 24 de 2014 numeral 3.1.6.3 conceptuaron que La dosis máxima diaria será de 8 tabletas de composición acetaminofén 325 mg, codeína fosfato 30 mg y hay una nota que dice: La posología se debe calcular por la dosis máxima permitida de codeína en adultos: 120 mg/día

Si la dosis máxima pueden ser 8 tabletas día eso diaria 240 mg/día de codeína.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.6.3., en el sentido de indicar que la dosificación para la codeína puede ir hasta 240 mg/ día, de acuerdo al siguiente esquema que la Sala recomienda aprobar para el producto de la referencia y no como aparece en el Acta mencionada:

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 15 años

En general, se recomienda, 1 tableta cada 6 horas. La dosis máxima diaria será de 8 tabletas. La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con un sorbo de agua u otro líquido no alcohólico.

La posología se debe calcular por la dosis máxima permitida de codeína en adultos: 240 mg/día

3.12.8. TRIOXIDO ARSENICO

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 24 Segunda Parte de 2016, numeral 3.1., en el sentido de indicar que el concepto hace referencia al medicamento trioxido arsenico y por lo tanto el concepto queda de la siguiente manera y no como aparece en el acta mencionada:

La Sala ha revisado el estado de la disponibilidad del medicamento trioxido arsenico 10 mg /10 mL en el país, frente a la información del actual titular y del Ministerio de Salud y Protección Social sobre la imposibilidad temporal de

abastecer al país, y la manifestación de los distribuidores que proveen a las Instituciones Prestadoras de servicios de salud de carecer de otra alternativa.

Revisada la evidencia disponible se concluye que el producto medicamento trióxido arsenico 10 mg /10 mL cumple en este momento con los criterios del Decreto 481 de 2004 para ser declarado como Medicamento Vital No Disponible, teniendo en cuenta que:

- Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes.
- Que no se encuentra en fase de investigación clínica.
- Que no cuenta con sustitutos en el mercado

La indicación autorizada según registro sanitario es: esta indicado para la inducción de remisión y consolidación en pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda reincidente (APL).

Norma Farmacológica 6.0.0.0.N10 antineoplasicos y otros medicamentos empleados en el tratamiento del cancer

Por lo anterior, la Sala considera necesario incluir en el Listado de Medicamentos Vitales No disponibles, el medicamento trióxido arsenico 10 mg /10 mL hasta que los titulares cuenten con la cantidades necesarias que suplan las necesidades del país.

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>

- 3.12.9. COVERATRIX[®] 5mg/1.25mg/5mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
 COVERATRIX[®] 5mg/1.25mg/10mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
 COVERATRIX[®] 2.5mg/0.625mg/5mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
 COVERATRIX[®] 10mg/2.5mg/5mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
 COVERATRIX[®] 10mg/2.5mg/10mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20082415 / 20082410 / 20056572 / 20082413 / 20082416
 Radicado : 2016047163 / 2016047166 / 2016047169 / 2016047172 / 2016047175

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta 15 de 2016 numeral 3.4.5., en el sentido de indicar que el nombre comercial del producto es COVERATRIX® y no como aparece en el acta de la mencionada.

**3.12.10. JANUVIA® 25 mg TABLETAS RECUBIERTAS
 JANUVIA® 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS
 JANUVIA® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19975067 / 19975068 / 19975048
 Radicado : 2016066158 / 2016066162 / 2016066167

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta 19 de 2016 numeral 3.4.5., en el sentido de aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 03-2016**
- **Información para prescribir versión 03-2016**
- **Modificación de Efectos Colaterales**

Nuevas precauciones y advertencias:

Generales:

No se debe usar Januvia® en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Januvia® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Uso en Pacientes con Insuficiencia renal: Januvia[®] es excretado por vía renal. Para alcanzar concentraciones plasmáticas de Januvia[®] similares a aquellas en pacientes con función renal normal, se recomiendan bajas dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilurea o con Insulina: En los ensayos clínicos de Januvia[®] como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (metformina o un agonista de PPAR γ (tiazolidinediona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con Januvia[®] fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros agentes antihiperlipemiantes, cuando Januvia[®] fue usado en combinación con una sulfonilurea, o con insulina, la incidencia de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o insulina se incrementó. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por una sulfonilurea o insulina, una baja dosis de sulfonilurea o insulina deberá ser considerada.

Reacciones de Hipersensibilidad: Se han presentado reportes postmercado de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con Januvia[®]. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses luego de la iniciación del tratamiento con Januvia[®], algunos reportes ocurrieron luego de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, descontinúe Januvia[®], evalúe otras causas potenciales del evento y establezca un tratamiento alternativo para la Diabetes.

Nuevos Efectos Colaterales:

Januvia[®] fue generalmente bien tolerado en los estudios clínicos controlados tanto en la monoterapia y en tratamiento combinado, con discontinuación del tratamiento debido a experiencias adversas clínicas similares al placebo. En cuatro estudios controlados con placebo, dos de monoterapia (uno de 18 semanas de duración y otro de 24 semanas) y otros dos de 24 semanas de duración de terapia combinada con metformina o pioglitazona, 1082 pacientes fueron tratados con 100 mg diarios de Januvia[®] y 778 recibieron placebo. (Dos de esos estudios incluyeron también 456 pacientes tratados con 200 mg diarios de Januvia[®], el doble de la dosis diaria recomendada). No hubo reporte de reacciones adversas relacionadas con el medicamento que hayan ocurrido con una incidencia de $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron Januvia[®] 100 mg. En

general, el perfil de seguridad de la dosis de 200 mg diarios fue similar al de la dosis 100 mg diarios.

En un análisis del pool de estos estudios, la incidencia total de experiencias adversas de hipoglicemia fue similar en los pacientes tratados con Januvia® 100 mg y en los que recibieron placebo (1.2% vs 0.9%). Las incidencias de determinadas experiencias adversas gastrointestinales en pacientes tratados con Januvia® o con el placebo, fueron: dolor abdominal (2.3% Januvia®, y 2.1 % con placebo), náusea (1.4% y 0.6% respectivamente), vómito (0.8%, 0.9%), y diarrea (3.0%, 2.3%).

En todos los estudios, las reacciones adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; una medida concurrente de la glucosa no fue requerida.

Adición de Januvia® a una combinación con una Sulfonilurea: En un estudio de 24 - semanas controlado con placebo de Januvia® 100 mg en combinación con glimepirida o con glimepirida y metformina (Januvia®, N=222, placebo, N=219), la reacción adversa reportada relacionada con el medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Januvia® y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo fue hipoglicemia (Januvia®, 9.5%, placebo, 0.9%).

Adición de una combinación con Metformina y un Agonista PPAR α : En un estudio controlado con placebo de JANUVIA® 100 mg en combinación con metformina y rosiglitazona (JANUVIA®, N=170; Placebo N=92), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en el punto de tiempo primario (semana 18) en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con JANUVIA® y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (JANUVIA® 2.4%; placebo 0.0%), diarrea (1.8%,1.1%), náusea (1.2%, 1.1%), hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%). Hacia la semana 54, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con JANUVIA® y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%,0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2%, 0.0%), infección fúngica de la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%).

Combinación inicial con Metformina: En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de terapia inicial con sitagliptina 100 mg en combinación con metformina 1000 mg o 2000 mg por día (administrado como sitagliptina 50mg/metformina 500 mg o 1000 mg dos veces al día), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina más metformina (N=372) y más comúnmente que en pacientes tratados con metformina sola (N=364) fueron: diarrea (sitagliptina, mas

metformina, 3.5%; metformina, 3.3%), dispepsia (1.3%;1.1%), flatulencia (1.3%; 0.5%), vómito (1.1%; 0.3%), y dolor de cabeza (1.3%; 1.1%). La incidencia de hipoglicemia fue 1.1% en pacientes a los que se les administró sitagliptina en combinación con metformina y 0.5% en pacientes a los que se les administró metformina sola.

Combinación inicial con un agonista de PPAR γ : En un estudio de 24 semanas de terapia inicial con Januvia[®] 100 mg/día en combinación con pioglitazona 30 mg/día, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Januvia[®] y pioglitazona (N=261) y más común que en pacientes tratados con pioglitazona sola (N=259) fue disminución de glucosa en sangre (asintomática) (Januvia[®] con pioglitazona, 1.1%; pioglitazona, 0.0%). La incidencia de hipoglicemia (síntomática) fue 0.4% en pacientes a los que se les administró Januvia[®] en combinación con pioglitazona y 0.8% en pacientes en pioglitazona sola.

Adición de combinación con Insulina: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo de Januvia[®] 100 mg en combinación con una dosis estable de insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Januvia[®] (N=322) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=319) fueron: hipoglicemia (Januvia[®], 9.6%; placebo, 5.3%), influenza (1.2%, 0.3%), y dolor de cabeza (1.2%, 0.0%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron Januvia[®] como una terapia adicional mientras eran sometidos a intensificación de la insulina (con o sin metformina), no hubo reportes de reacciones adversas relacionadas con el medicamento que ocurrieran con una incidencia $\geq 1\%$ en pacientes tratados con Januvia[®] 100 mg y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo.

Pancreatitis:

En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para sitagliptina) y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

No fueron observados cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en ECG (incluyendo intervalo QTc) en pacientes tratados con Januvia[®].

Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS:

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia promedio de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar al de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue generalmente similar a la población promedio.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de tumores malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

Experiencia Postmercado:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso postmercado de Januvia[®] en la monoterapia y/o en combinación con otros agentes antihiperlipemiantes. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo: anafilaxis, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson; Pancreatitis aguda, incluyendo fatal y hemorrágica no fatal y pancreatitis necrotizante; empeoramiento de función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda (a veces requiriendo diálisis); infección del

tracto respiratorio superior, nasofaringitis; constipación; vómito; dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor de espalda, prurito y penfigoide.

**3.12.11. RISTABEN® 50 mg TABLETAS
RISTABEN® 100 mg TABLETAS**

Expediente : 20029001 / 20029003
Radicado : 2016066153 / 2016066154

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta 19 de 2016 numeral 3.4.8., en el sentido de aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 03-2016**
- **Información para prescribir versión 03-2016**
- **Modificación de Efectos Colaterales**

Nuevas precauciones y advertencias:

Generales

No se debe usar Ristaben® en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Ristaben® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Nuevos efectos colaterales:

Ristaben® fue generalmente bien tolerado en los estudios clínicos controlados tanto en la monoterapia y en tratamiento combinado, con discontinuación del tratamiento debido a experiencias adversas clínicas similares al placebo. En cuatro estudios controlados con placebo, dos de monoterapia (uno de 18 semanas de duración y otro de 24 semanas) y otros dos de 24 semanas de duración de terapia combinada con metformina o pioglitazona, 1082 pacientes

fueron tratados con 100 mg diarios de Ristaben® y 778 recibieron placebo. (Dos de esos estudios incluyeron también 456 pacientes tratados con 200 mg diarios de Ristaben®, el doble de la dosis diaria recomendada). No hubo reporte de reacciones adversas relacionadas con el medicamento que hayan ocurrido con una incidencia de $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron Ristaben® 100 mg. En general, el perfil de seguridad de la dosis de 200 mg diarios fue similar al de la dosis 100 mg diarios.

En un análisis del pool de estos estudios, la incidencia total de experiencias adversas de hipoglicemia fue similar en los pacientes tratados con Ristaben® 100 mg y en los que recibieron placebo (1.2% vs 0.9%). Las incidencias de determinadas experiencias adversas gastrointestinales en pacientes tratados con Ristaben® o con el placebo, fueron: dolor abdominal (2.3% Ristaben®, y 2.1 % con placebo), náusea (1.4% y 0.6% respectivamente), vómito (0.8%, 0.9%), y diarrea (3.0%, 2.3%).

En todos los estudios, las reacciones adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; una medida concurrente de la glucosa no fue requerida.

Adición de Ristaben® a una combinación con una Sulfonilurea: En un estudio de 24 - semanas controlado con placebo de Ristaben® 100 mg en combinación con glimepirida o con glimepirida y metformina (Ristaben®, N=222, placebo, N=219), la reacción adversa reportada relacionada con el medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Ristaben® y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo fue hipoglicemia (Ristaben®, 9.5%, placebo, 0.9%).

Adición de una combinación con Metformina y un Agonista PPAR γ : En un estudio controlado con placebo de Ristaben® 100 mg en combinación con metformina y rosiglitazona (Ristaben®, N=170; Placebo N=92), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en el punto de tiempo primario (semana 18) en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con Ristaben® y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (RISTABEN® 2.4%; placebo 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%), hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%). Hacia la semana 54, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con RISTABEN® y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2%, 0.0%), infección fúngica de la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%),

Combinación inicial con Metformina: En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de terapia inicial con sitagliptina 100 mg en combinación con metformina 1000 mg o 2000 mg por día (administrado como sitagliptina 50mg/metformina 500 mg o 1000 mg dos veces al día), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina más metformina (N=372) y más comúnmente que en pacientes tratados con metformina sola (N=364) fueron: diarrea (sitagliptina, más metformina, 3.5%; metformina, 3.3%), dispepsia (1.3%;1.1%), flatulencia (1.3%; 0.5%), vómito (1.1%; 0.3%), y dolor de cabeza (1.3%; 1.1%). La incidencia de hipoglicemia fue 1.1% en pacientes a los que se les administró sitagliptina en combinación con metformina y 0.5% en pacientes a los que se les administró metformina sola.

Combinación inicial con un agonista de PPAR γ : En un estudio de 24 semanas de terapia inicial con Ristaben[®] 100 mg/día en combinación con pioglitazona 30 mg/día, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Ristaben[®] y pioglitazona (N=261) y más común que en pacientes tratados con pioglitazona sola (N=259) fue disminución de glucosa en sangre (asintomática) (Ristaben[®] con pioglitazona, 1.1%; pioglitazona, 0.0%). La incidencia de hipoglicemia (síntomática) fue 0.4% en pacientes a los que se les administró Ristaben[®] en combinación con pioglitazona y 0.8% en pacientes en pioglitazona sola.

Adición de combinación con Insulina: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo de Ristaben[®] 100 mg en combinación con una dosis estable de insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Ristaben[®] (N=322) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=319) fueron: hipoglicemia (Ristaben[®], 9.6%; placebo, 5.3%), influenza (1.2%, 0.3%), y dolor de cabeza (1.2%, 0.0%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron Ristaben[®] como una terapia adicional mientras eran sometidos a intensificación de la insulina (con o sin metformina), no hubo reportes de reacciones adversas relacionadas con el medicamento que ocurrieran con una incidencia $\geq 1\%$ en pacientes tratados con Ristaben[®] 100 mg y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo.

Pancreatitis:

En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para sitagliptina y

4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

No fueron observados cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en ECG (incluyendo intervalo QTc) en pacientes tratados con Ristaben®.

Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS:

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia promedio de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar al de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue generalmente similar a la población promedio.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de tumores malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

Experiencia Postmercado:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso postmercado de Ristaben® en la monoterapia y/o en combinación con otros agentes antihiperlipemiantes. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo: anafilaxis, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson; Pancreatitis aguda, incluyendo fatal y hemorrágica no fatal y pancreatitis necrotizante; empeoramiento de función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda (a veces requiriendo diálisis); infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis; constipación; vómito; dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor de espalda, prurito y penfigoide.

3.12.12. MYCAMINE®

Expediente : 20056853
Radicado : 2012146740

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta 08 de 2013 numeral 3.1.1.4., en el sentido de indicar que las indicaciones figurarán así y no como se encuentran en el acta mencionada:

Indicaciones:

Tratamiento Alternativo para candidiasis invasiva, candidiasis esofágica, profilaxis de infección por *Cándida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas o pacientes que se espera presenten neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/ μ L) durante 10 días.

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que los trámites con radicados 2013084392, 2015171097, 2015159780 / 2016031897, 2015168160, 2015168146, 15115069 y 2015093635 se encuentran en estudio por parte de la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos dietarios, una vez se obtenga la respuesta por parte de la sala mencionada se procederá a conceptuar cada uno de los radicados.

Adicionalmente, todos los tramites que por su complejidad o que requieren revisiones adicionales por parte de los comisionados que quedaron aplazados en la presente Acta serán evaluados en la sesión extraordinaria que se realizará el 7 de Octubre de 2016.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con el numeral 3.6, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 14:00 del día 08 de Septiembre de 2016, 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

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora