



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 29
SESIÓN ORDINARIA
12 y 16 DE OCTUBRE DE 2018

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

- 3.1.3 Producto Nuevo
- 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
- 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
- 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
- 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
- 3.1.11 Modificación de condición de venta
- 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
- 3.1.13 Unificaciones
- 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
- 3.4 ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro





Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 25 de 2018 SEM
Acta No. 26 de 2018 SEM
Acta No. 27 de 2018 SEM
Acta No. 28 de 2018 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3. PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. DUTAZ

Expediente : 20132267
Radicado : 2017118853 / 20181050014
Fecha : 15/03/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001591 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.3.1, en el sentido de modificar las indicaciones con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza el trámite de la referencia por cuanto se encuentra a la espera de la respuesta al concepto del Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.3.1., teniendo en cuenta que para este grupo terapéutico se esta realizando un análisis del





balance riesgo beneficio en la indicación alopecia androgénica como se menciona en el Acta.

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1 DAPSONA + TAZAROTENO

Expediente : 20140833
Radicado : 20181027921 / 20181142462
Fecha : 17/07/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada 100g de gel contiene Dapsona 5% + Tazaroteno 0.05%

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgar leve a moderado

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula

Precauciones y advertencias:

- La aplicación tópica de tazaroteno puede conducir a irritación excesiva de la piel en ciertos individuos sensibles. Algunos pueden experimentar prurito excesivo, quemaduras, enrojecimiento de la piel o descamación. Se deberá discontinuar hasta lograr restauración de la piel o reducir la dosis en estos casos.
- Se debe evitar administración concomitante de cosméticos y/o medicamentos que causen resequead. No debe ser utilizado en pieles eczematosas, ya que puede ocasionar una severa irritación. Los climas extremos como el viento y el frío pueden ser más irritantes para pacientes utilizando este producto.
- Debe minimizarse la exposición a los rayos solares (incluso lámpara); en caso de exposición inevitable al sol, se recomienda el uso de pantallas solares de al menos 15 SPF y ropa protectora sobre el área de aplicación del producto. Pacientes con quemaduras no deberán utilizar el producto hasta no presentar mejoría completa.
- Los estudios a largo plazo siguiendo la administración de 0,025, 0,05 y 0,125mg/kg/día a ratas no mostraron aumento de carcinogénesis. Estudios de mutagénesis (test de Ames, ensayos sobre células de mamíferos y ensayo de micronúcleo en ratones in vivo) no evidenciaron que tazaroteno posea efecto mutagénico. Con respecto al impacto sobre la fertilidad, no se observan alteraciones en ratas tratadas días previos al apareamiento.
- Debido a que no se realizaron estudios durante la gestación y la lactancia en humanos, se recomienda no administrar tazaroteno a mujeres embarazadas o en





período de amamantamiento, salvo en caso de que el beneficio supere el riesgo potencial para el feto.

- 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.
- Su eficacia y seguridad no han sido estudiadas en pacientes menores de 12 años, por lo cual no se recomienda su aplicación en este grupo etario.
- La ingestión oral accidental puede producir los mismos efectos adversos que los producidos por el consumo excesivo de vitamina A (hemorragia gingival, somnolencia, visión doble, cefalea severa, irritabilidad severa, descamación de la piel y vómito); en estos casos, el paciente debe ser controlado y el tratamiento a seguir es sintomático

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas suelen limitarse a efectos tópicos y son de baja incidencia.

Se incluyen las siguientes:

- Prurito, ardor
- Quemadura
- Eritema
- Empeoramiento de la patología
- Erupción
- Dermatitis irritante por contacto
- Sangrado
- Resequedad, descamación, agrietamiento
- Aumento de la oleosidad de la piel
- Ocasionalmente se registran edema localizado y decoloración de la piel

Interacciones:

- Medicamentos dermatológicos y cosméticos que posean un fuerte efecto deshidratante o astringente empeoran el cuadro.
- Medicamentos con efecto fotosensibilizante (tiazidas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazinas, sulfonamidas) pueden aumentar el riesgo potencial de foto toxicidad.
- La interacción entre tazaroteno y los diuréticos tiazídicos, las fenotiazinas, las fluoroquinolonas, sulfonamidas y tetraciclinas aumenta el riesgo de foto toxicidad por efecto fotosensible sinérgico.
- La interacción entre tazaroteno y tretinoína aumenta el riesgo de síntomas clínicos similares a la hipervitaminosis A, debido a efecto aditivo de las moléculas por ser relacionadas a la vitamina A. Se deberá evitar el consumo de dosis superiores a la recomendación diaria de Vitamina A.





- 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%.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Dapsona 5% y Tazaroteno 0,05% tópico consiste en la aplicación una vez al día, preferiblemente en la noche, en cantidad suficiente para cubrir el área afectada con una fina película, empleando un masaje suave hasta que la solución desaparezca. Aplicar sobre la piel seca. En caso de aplicar emolientes en la piel, la combinación deberá administrarse una hora posterior al uso del emoliente.

Grupo etario: Hombres y mujeres mayores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007892 emitido mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.1.4.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181027921

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 12 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia puesto que la metodología de los dos estudios presentados no compara la asociación sino cada uno de los principios activos por separado. Uno de los estudios (TANGHETTI) utilizó posologías con intervalos de 12 horas para la dapsona que no aplica para esta asociación y el otro estudio (SHALITA) esta diseñado para evaluar diferentes concentraciones del principio activo tazaroteno sin relación con la asociación propuesta.





3.1.4.2 TAZAROTENO + FUROATO DE MOMETASONA

Expediente : 20140841
Radicado : 20181027938 / 20181142466
Fecha : 17/07/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición: Cada 100g contienen Tazaroteno 0.05% + Furoato de Mometasona 0.1%

Forma farmacéutica: Emulgel en envase dual

Indicaciones: Tratamiento tópico de la psoriasis estable en placa que compromete menos del 20% de la superficie corporal.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Embarazo y lactancia.
- Se debe evitar la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños.
- No se recomienda su administración en pacientes con acné, rosácea, dermatitis peri oral, tuberculosis cutánea y/o enfermedades virales de la piel

Precauciones y advertencias:

- Se debe evitar el tratamiento continuo a largo plazo con mometasona (especialmente en niños), pues se podría presentar supresión adrenal. En caso de lesiones inflamatorias sobre infectadas se debe instaurar el tratamiento anti infeccioso adecuado y de acuerdo con cada caso en particular y el criterio médico, considerar la suspensión total o parcial del corticoide.
- La ingestión oral accidental puede producir los mismos efectos adversos que los producidos por el consumo excesivo de vitamina A (hemorragia gingival, somnolencia, visión doble, cefalea severa, irritabilidad severa, descamación de la piel y vómitos); en estos casos, el paciente debe ser controlado y el tratamiento a seguir es sintomático.
- La aplicación tópica de tazaroteno puede conducir a irritación excesiva de la piel en ciertos individuos sensibles. Algunos pueden experimentar prurito excesivo, quemaduras, enrojecimiento de la piel o descamación. Se deberá descontinuar hasta lograr restauración de la piel o reducir la dosis en estos casos.





- Se debe evitar administración concomitante de cosméticos y/o medicamentos que causen sequedad. No se debe aplicar sobre piel eczematosa, ya que puede causar irritación severa.
- Los climas extremos como el viento y el frío pueden ser más irritantes para pacientes utilizando este producto.
- Debido a mayor susceptibilidad para quemaduras, la exposición a la luz solar (incluso lámparas solares), deben ser evitadas a menos que sean médicamente necesarias. Los pacientes deberán utilizar protección solar mínimo de 15 SPF y ropa de protección con el uso de la crema.
- Pacientes con quemaduras no deberán utilizar el producto hasta no presentar mejoría completa.

Reacciones adversas:

- Raramente, se pueden producir eventos adversos sistémicos relacionados con el furoato de mometasona tópico, incluyendo hipercortisolismo y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.
- Se han reportado los siguientes eventos adversos dermatológicos: Prurito, escozor, sensación de ardor, foliculitis, sequedad, erupciones eritematosas y acneiformes y signos de atrofia cutánea.
- Otros eventos adversos reportados menos frecuentemente son: Irritación, hipertrichosis, hipopigmentación, dermatitis peri oral, dermatitis de contacto, estrías y miliaria.
- Al igual que otros corticoides tópicos, se pueden producir otros eventos adversos: Reacciones de tipo alérgico, rash, pápulas o pústulas, telangiectasias, lesiones purpúricas, dilatación de los vasos sanguíneos superficiales, parestesias.
- Los corticoides tópicos pueden alterar la estructura y función epidérmica (usualmente asociado en mayor grado con los tratamientos prolongados), por lo cual se puede producir atrofia de la piel o signos de atrofia (equimosis, adelgazamiento de la piel, incremento en el brillo de la piel, pérdida de las marcas o pliegues naturales de la piel); estos últimos efectos se encuentran asociados tanto con la inhibición de la proliferación de los queratinocitos, como con la aceleración de la maduración de los mismos.
- La terapia corticoide prolongada también puede alterar la diferenciación epidérmica, ocasionando una disminución de la formación de gránulos queratohialinos, como también disminución de la expresión de varias proteínas marcadoras de la diferenciación epidérmica.
- Al igual que ocurre con otros corticoides, se pueden presentar infecciones dermatológicas secundarias.
- El uso de tazaroteno en psoriasis podría inducir prurito, ardor, quemadura, eritema, empeoramiento de la psoriasis, erupción, descamación, dermatitis irritante por contacto, agrietamiento, sangrado y sequedad de la piel. La incidencia de estos efectos adversos es muy baja





Interacciones:

- Medicamentos dermatológicos y cosméticos que posean un fuerte efecto deshidratante o astringente empeoran el cuadro.
- Medicamentos con efecto fotosensibilizante (tiazidas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazinas, sulfonamidas) pueden aumentar el riesgo potencial de fototoxicidad.
- La interacción entre tazaroteno y los diuréticos tiazídicos, las fenotiazinas, las fluoroquinolonas, sulfonamidas y tetraciclinas aumenta el riesgo de foto toxicidad por efecto fotosensible sinérgico.
- La interacción entre tazaroteno y tretinoína aumenta el riesgo de síntomas clínicos similares a la hipervitaminosis A, debido a efecto aditivo de las moléculas por ser relacionadas a la vitamina A. Se deberá evitar el consumo de dosis superiores a la recomendación diaria de Vitamina A

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Mometasona 0,1% y Tazaroteno 0,05% tópico consiste en la aplicación una vez al día, preferiblemente en la noche, en cantidad suficiente para cubrir el área afectada con una fina película, empleando un masaje suave hasta que la solución desaparezca. Aplicar sobre la piel seca. En caso de aplicar emolientes en la piel, la combinación deberá administrarse una hora posterior al uso del emoliente.

Posteriormente y de acuerdo con la evolución y el criterio médico, se recomienda reducir la dosis y/o la frecuencia de aplicación.

A no ser que el criterio médico y el riesgo/beneficio lo justifiquen, no se recomienda el tratamiento por más de 2 semanas consecutivas. Una vez se haya logrado adecuado control de la enfermedad, la terapia debe ser discontinuada; de igual manera, si no se observa mejoría dentro de un tiempo determinado preestablecido, se recomienda reevaluar el diagnóstico.

Grupo Etario: Hombres y Mujeres mayores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007594 emitido mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.1.4.2., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181027938

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria del concepto del Acta No. 12 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia puesto que los estudios clínicos presentados no permiten evidenciar el beneficio de la asociación con respecto al uso de los principios activos individualmente. El interesado presenta cuatro estudios, el estudio de LYN y colaboradores compara la asociación versus calcipotrieno, principio activo que no hace parte de la asociación del producto de la referencia, el estudio de KOO y colaboradores presenta un estudio de la asociación versus el corticoide solo tiene baja casuística, es simple ciego y los resultados son similares para alguno de los signos y síntomas, sugiere un beneficio en descamación y grosor de la placa y no presentan los resultados en términos de la escala PASI que es la usualmente utilizada en pacientes con esta condición, el estudio de GUEVARA es en el melasma y no utiliza ninguno de los principios activos del producto de la referencia y el estudio de YVES es un estudio de la asociación sin grupo control.

**3.1.4.3 ETORICOXIB 60 mg + CODEINA 30 mg G-tab
ETORICOXIB 90 mg + CODEINA 30 mg G-tab
ETORICOXIB 120 mg + CODEINA 30 mg G-tab**

Expediente : 20148601
Radicado : 20181151026
Fecha : 27/07/2018
Interesado : Procaps S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 60mg de Etoricoxib + 30mg de Codeina
Cada tableta contiene 90mg de Etoricoxib + 30mg de Codeina
Cada tableta contiene 120mg de Etoricoxib + 30mg de Codeina





Forma farmacéutica:
Tableta Recubierta

Indicaciones:
Tratamiento sintomático de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA).

Tratamiento de la artritis gotosa aguda.

Tratamiento del dolor agudo, incluido el relacionado con dismenorrea primaria y procedimientos dentales menores.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico y depresión respiratoria.

Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
Pacientes con Íleo paralítico o en riesgo.

Diarrea asociada a colitis pseudomembranosa causada por cefalosporinas, lincomicinas o penicilinas, ni en diarrea causada por intoxicación hasta que se haya eliminado el material tóxico del tracto gastrointestinal.

Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria.

Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Enfermedad cerebrovascular.

Disfunción hepática severa.

Pacientes cuya presión arterial es persistentemente superior a 140/90 mm Hg y que no se ha controlado adecuadamente.

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.





La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Mujeres durante la lactancia.

En niños menores de 12 años.

En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultrarápidos de CYP2D6.

Precauciones y advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia.

Alergia a sulfonamidas y productos relacionados.

Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina < 30 mL/min).
Insuficiencia hepática moderada.

Hiperlipidemia.

Diabetes.

Fumadores.

Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

La presión arterial alta debe controlarse antes de comenzar el tratamiento; durante dos semanas después del inicio del tratamiento y regularmente a partir de entonces.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Se debe administrar con precaución en casos de hipertrofia prostática, estenosis uretral, insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison), trastornos intestinales obstructivos o inflamatorios, colitis ulcerosa crónica, afecciones de la vesícula biliar (incluyendo pancreatitis aguda), hipotiroidismo, esclerosis múltiple y enfermedades que cursen con disminución de la capacidad respiratoria.

En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada, codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo pudiendo aumentar el efecto depresor respiratorio.



Al igual que otros narcóticos, puede enmascarar el diagnóstico y el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico.

Al igual que otros opiáceos, codeína, puede inhibir el peristaltismo empeorando el estreñimiento en pacientes con estreñimiento crónico. Por sus efectos en el sistema digestivo puede enmascarar el diagnóstico o la evolución clínica de pacientes con procesos abdominales agudos.

La Codeína solo debe ser utilizada para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días.

Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

No consumir ningún otro medicamento durante el tiempo de tratamiento sin consultarlo con su médico tratante, debido al riesgo potencial de interacciones que pueden conllevar a la generación de reacciones adversas.

Metabolismo CYP2D6

La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de esta enzima, no se obtendrá un efecto terapéutico adecuado. Se estima que un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extensivo o ultra rápido, existe un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad opioide, incluso a las dosis comúnmente prescritas. Estos pacientes convierten la codeína en morfina rápidamente dando lugar a concentraciones séricas de morfina más altas de lo esperado.

Los síntomas generales de la toxicidad opioide incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden suponer un riesgo para la vida, y muy raramente resultar mortales.

Reacciones adversas:
Asociados a Etoricoxib





En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un periodo de hasta 12 semanas; en los estudios del Programa MEDAL durante un periodo de hasta tres años y medio; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un periodo de hasta 7 días; o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante

*Clasificación de órganos del sistema:

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: osteitis alveolar

Poco frecuentes: gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Raras: angioedema/reacciones anafilácticas /anafilactoides incluyendo shock

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: edema/retención de líquidos

Poco frecuentes: apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones

Raras: confusión, inquietud

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, cefalea

Poco frecuentes: disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa, conjuntivitis

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: acúfenos, vértigo

Trastornos cardiacos

Frecuentes: palpitaciones, arritmia



Poco frecuentes: fibrilación auricular, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho, infarto de miocardio

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión

Poco frecuentes: rubefacción, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: broncoespasmo

Poco frecuentes: tos, disnea, epistaxis

Trastornos gastrointestinales

Muy Frecuentes: dolor abdominal

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal

Poco frecuentes: Distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: ALT elevada, AST elevada

Raras: hepatitis, insuficiencia hepática, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: equimosis

Poco frecuentes: edema facial, prurito, erupción, eritema, urticaria

Raras: síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, erupción fija medicamentosa.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia/ fatiga, enfermedad tipo gripal

Poco frecuentes: dolor torácico





Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: nitrógeno uréico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado.

Raras: sodio disminuido en sangre.

*Categoría de la frecuencia: definida para cada experiencia adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: 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 ($<1/10.000$).

Asociados a la Codeína

A continuación se incluye un listado de las reacciones adversas con codeína, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. La frecuencia se define como no conocida al no poder estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos psiquiátricos

No conocida: cambios de humor

Trastornos del sistema nervioso

No conocida: cefalea, somnolencia

Trastornos cardiacos:

No conocida: taquicardia, bradicardia y palpitaciones

Trastornos vasculares

No conocida: hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

No conocida: depresión respiratoria

Trastornos gastrointestinales:

No conocida: estreñimiento, náusea, vómitos, sequedad de boca, pancreatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No conocida: prurito

Trastornos del oído y del laberinto

No conocida: vértigo

Trastornos hepatobiliares

No conocida: espasmos biliares



Trastornos renales y urinarios
No conocida: retención urinaria.

Interacciones:
Con respecto a Etoricoxib
Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales: en sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente reversible. Estas interacciones se deben considerar en pacientes que toman etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y, en lo sucesivo, periódicamente.

Ácido acetilsalicílico: en un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.





Ciclosporina y tacrolimus: aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos

Litio: los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio. Puede ser necesario vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE.

Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 ó 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda monitorizar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE del 50 al 60%. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

Terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración de etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin) durante 28 días, aumentó el AUC_{0-24h} medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17-β-estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC_{0-24h}) a estos componentes estrogénicos de Premarin fue menos de la mitad de la observada cuando Premarin se



administró solo, y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores de Premarin en combinación con etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal post-menopáusica para usar con etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

Prednisona/prednisolona: en estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

Digoxina: etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el AUC_{0-24h} plasmático del estado estacionario o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{max} de digoxina (aproximadamente del 33%). Este aumento no es generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente etoricoxib y digoxina.

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas: Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado, y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP: Según los estudios in vitro, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con eritromicina.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib

La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib in vivo. Los estudios in vitro indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero, cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado in vivo.

Ketoconazol: ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a voluntarios sanos, a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tuvo ningún



efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del AUC del 43%).

Voriconazol y Miconazol: la administración conjunta de voriconazol oral o gel oral de miconazol para uso tópico, inhibidores potentes del CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo según los datos publicados.

Rifampicina: la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan.

Antiácidos: los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

Con respecto a Codeína

Alcohol: Puede potenciar el efecto depresor sobre el SNC de la codeína, incrementando la somnolencia. Evitar durante el tratamiento la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Depresores del SNC: La administración de Codeína junto con otros fármacos depresores del SNC (analgésicos narcóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, bloqueantes neuromusculares, antidepresivos, antihistamínicos H1, neurolépticos, bloqueantes adrenérgicos) puede provocar depresión aditiva del SNC, por lo que deberá reducirse la dosis.

El uso de codeína junto con un agonista parcial (buprenorfina) o antagonista (naltrexona) pueden precipitar o retrasar los efectos de la codeína.

La administración simultánea de codeína y anticolinérgicos puede provocar íleo paralítico y/o retención urinaria.

La administración simultánea de codeína e inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o antidepresivos tricíclicos, puede potenciar los efectos de la codeína o los antidepresivos.

La administración simultánea de codeína e hidroxizina puede provocar aumento de la analgesia y sedación.





Algunas fenotiazinas aumentan la analgesia inducida por codeína, mientras que otras la disminuyen.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, especialmente en pacientes con artrosis. La dosis máxima diaria de codeína no debe superar 240 mg.

Artrosis: 1 tableta de Etoricoxib 60 mg+ codeína 30 mg al día

La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 60 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoide: 1 tableta de Etoricoxib 60 mg+ codeína 30 mg al día.

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 90 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Espondilitis anquilosante: 1 tableta de Etoricoxib 60 mg+ codeína 30 mg al día

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 90 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Situaciones de dolor agudo: 1 tableta de Etoricoxib 90 mg+ codeína 30 mg al día o 1 tableta de Etoricoxib 120 mg+ codeína 30 mg al día.

En las situaciones de dolor agudo, etoricoxib sólo debe utilizarse durante el periodo sintomático agudo.



Artritis gotosa aguda: 1 tableta de Etoricoxib 120 mg+ codeína 30 mg al día
La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día. En ensayos clínicos de artritis gotosa aguda, se administró etoricoxib durante 8 días.

Dolor postoperatorio tras cirugía dental: 1 tableta de Etoricoxib 90 mg+ codeína 30 mg al día.

La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día, limitada a un máximo de 3 días.

Etoricoxib

Dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado eficacia adicional o no han sido estudiadas. Por tanto:

- La dosis para artrosis no debe superar los 60 mg al día.
- La dosis para artritis reumatoide y para espondilitis anquilosante no debe superar los 90 mg al día.
- La dosis para gota aguda no debe superar los 120 mg al día, limitada a un máximo de 8 días de tratamiento.
- La dosis para dolor agudo postoperatorio tras cirugía dental no debe superar los 90 mg al día, limitada a un máximo de 3 días

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos 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 de la Comisión Revisora considera que el interesado debe demostrar con soportes clínicos la racionalidad de la asociación propuesta, teniendo en cuenta las características de los principios activos tanto desde el punto de vista farmacodinámico (antiinflamatorio) como farmacocinético (vida media prolongada para etoricoxib y corta para codeína); además las presentaciones y dosis propuestas de etoricoxib no tienen en cuenta la alerta surgida en otra agencia reguladora, en la relación con limitación de dosis a 60 mg al día por problemas de seguridad. El mismo interesado argumenta que en dolor moderado a severo se usan las asociaciones para disminuir eventos adversos con menor dosis y tiempo de empleo, sin embargo, las presentaciones que propone contienen las concentraciones más altas de etoricoxib aprobadas en la norma farmacológica 5.2.0.0.N10 (60, 90, 120 mg) para uso individual como antiinflamatorio, lo que resulta contradictorio en esta solicitud.





3.1.4.4 TRELEGY ELLIPTA 92mcg / 55mcg / 22mcg Polvo para inhalación

Expediente : 20148583
Radicado : 20181150809
Fecha : 27/07/2018
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada blíster contiene 100mcg de Fluticasona furoato micronizado + 74.2mcg de Umeclidinio bromuro micronizado + 40 mcg de Vilanterol trifrenatato micronizado

Forma farmacéutica:
Polvo para inhalación

Indicaciones:

Trelegy Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) moderada a severa, quienes no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta-2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista de receptor muscarínico de acción prolongada.

Para efectos en el control de síntomas y prevención de exacerbaciones ver sección de propiedades farmacológicas.

Contraindicaciones:

Trelegy Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche o que han demostrado hipersensibilidad al furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El uso de Trelegy Ellipta no se ha estudiado en pacientes con asma y no se recomienda en esta población de pacientes.

Exacerbaciones

Trelegy Ellipta está destinado para el tratamiento de mantenimiento de EPOC. No debe utilizarse para aliviar síntomas agudos, es decir, como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Los síntomas agudos deben tratarse con un broncodilatador inhalado de acción corta.

Incrementar el uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro en el control y un médico debe evaluar a los pacientes.





Los pacientes no deben suspender la terapia con Trelegy Ellipta sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden recurrir después de la interrupción.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otra terapia de inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias después de la administración y puede ser potencialmente letal. El tratamiento con Trelegy Ellipta debe suspenderse de inmediato, se debe evaluar al paciente y se debe instituir una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Efectos cardiovasculares

Es posible que se observen efectos cardiovasculares, como arritmias cardiacas ej. Fibrilación auricular y taquicardia después de la administración de antagonistas de receptores muscarínicos o agentes simpaticomiméticos, incluyendo umeclidinio o vilanterol, respectivamente. Por lo tanto, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable o potencialmente letal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa que reciben Trelegy Ellipta deben monitorearse respecto a las reacciones adversas relacionadas a los corticosteroides sistémicos (véase Farmacocinética – Población de pacientes especiales).

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente en altas dosis prescritas por periodos prolongados. Existe mayor probabilidad de que estos efectos se presenten con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), reducción en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR por sus siglas en inglés).

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticosteroides, Trelegy Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o sin tratamiento.

Actividad antimuscarínica

Consistente con su actividad antimuscarínica, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Neumonía

En línea con el efecto de clase conocido de los corticosteroides inhalados, se observaron eventos de neumonía (incluyendo neumonías que resultan en





hospitalización) en pacientes con EPOC que reciben Trelegy Ellipta. En algunos casos, se han notificado eventos letales de neumonía con el uso de fármacos que contienen el corticosteroide inhalado furoato de fluticasona, incluyendo Trelegy Ellipta (véase Reacciones adversas). Los médicos deben permanecer atentos respecto al posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de dichas infecciones se superponen con los síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo para neumonía en pacientes con EPOC que reciben fármacos con corticosteroides inhalados incluyen ser fumadores actuales, ser pacientes con una historia de neumonía previa, ser pacientes con un bajo índice de masa corporal y ser pacientes con EPOC severa. Estos factores deben considerarse cuando se prescriba Trelegy Ellipta y debe volver a evaluarse el tratamiento en caso de que ocurra neumonía.

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

El perfil de seguridad de Trelegy Ellipta se basa en los datos de dos estudios clínicos de fase III (CTT116853 y CTT116855).

El primer estudio incluyó 911 pacientes con EPOC que recibieron dosis de Trelegy Ellipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día por hasta 24 semanas de los cuales 210 pacientes recibieron Trelegy Ellipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día por hasta 52 semanas, con un comparador activo (estudio CTT116853). El segundo estudio incluyó 4,151 pacientes con EPOC que recibieron Trelegy Ellipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día hasta por 52 semanas, con dos comparadores activos (estudio CTT116855, IMPACT). A continuación, se informa la frecuencia más alta, cuando las frecuencias de reacción adversa difirieron entre estudios.

Las reacciones adversas se enlistan a continuación por clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia (Tabla 1). Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de reacciones adversas:





Muy común: $\geq 1/10$
 Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
 Poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$
 Rara: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
 Muy rara: $< 1/10000$

Tabla 1. Reacciones adversas

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía Infección de vías respiratorias superiores <i>Bronquitis</i> Faringitis Rinitis <i>Sinusitis</i> Influenza Nasofaringitis <i>Candidiasis de boca y garganta</i> <i>Infección de las vías urinarias</i>	Común
	Infección viral de las vías respiratorias	Poco común
Trastorno del sistema nervioso	Cefalea	Común
Trastornos cardíacos	Taquiarritmia supraventricular Taquicardia Fibrilación auricular	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Dolor bucofaringeo	Común
	Disfonía	Poco común
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Común
	Boca seca	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia Dolor de espalda	Común
	Fracturas	Poco común

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neumonía (véase Advertencias y precauciones)

En un total de 1,810 pacientes con EPOC avanzada (media del FEV₁ post-broncodilatador del 45% del predictivo, desviación estándar [SD] 13%, en la visita de evaluación), 65% de quienes tuvieron una experiencia de exacerbación moderada/severa de EPOC en el año previo al ingreso del estudio (estudio CTT116853), se notificó una mayor incidencia de eventos de neumonía en pacientes





que recibieron Trelegy Elipta (20 pacientes, 2%) que en los pacientes que recibieron budesonida/formoterol (7 pacientes, <1%). Neumonías que requirieron hospitalización se presentó en 1% de los pacientes que recibieron Trelegy Elipta y <1% de los pacientes que recibieron budesonida/formoterol hasta 24 semanas. Se notificó un caso letal de neumonía en un paciente que recibió Trelegy Elipta. En el subconjunto de 430 pacientes tratados por hasta 52 semanas, la incidencia de eventos de neumonía reportados en el grupo de Trelegy Elipta igualó la del grupo de budesonida/formoterol con el 2%.

En un estudio de 52 semanas, un total de 10,355 pacientes con EPOC y antecedentes de exacerbaciones moderadas o severas dentro de los 12 meses anteriores (media del FEV₁ post-broncodilatador del 46% predictivo, SD 15%) (estudio CTT116855), la incidencia de neumonía fue de 8% para Trelegy Elipta (n = 4,151), 7% para furoato de fluticasona/vilanterol (n = 4,134), y 5% para umeclidinio/vilanterol (n = 2,070). Se presentó neumonía fatal en 12 de 4,151 pacientes (3.5 por 1,000 años-paciente) que recibieron Trelegy Elipta, 5 de 4,134 pacientes (1.7 por 1,000 años-paciente) que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol y 5 de 2,070 pacientes (2.9 por 1,000 años-paciente) que recibieron umeclidinio/vilanterol.

La incidencia de eventos de neumonía con Trelegy Elipta es comparable con aquella observada con 100/25 de furoato de fluticasona/vilanterol en los estudios clínicos en EPOC.

Datos posteriores a la comercialización
No disponible.

Interacciones:

Las interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas después de una administración inhalada.

Interacción con beta bloqueadores

Los bloqueantes beta adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta2-adrenérgicos como el vilanterol. En caso de que se requieran beta bloqueantes, se deben considerar los beta bloqueantes cardioselectivos; no obstante, se debe tener precaución durante el uso simultáneo de beta bloqueantes no selectivos y selectivos.

Interacción con inhibidores de CYP3A4

El furoato de fluticasona y vilanterol, ambos componentes de Trelegy Elipta, se eliminan rápidamente a través del metabolismo extensivo del primer paso mediado por la enzima CYP3A4.





Se recomienda tener precaución al coadministrarse con fuertes inhibidores de CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir) ya que existe el potencial de una exposición sistémica elevada tanto a furoato de fluticasona como a vilanterol, lo que podría conducir a un incremento en el potencial de reacciones adversas.

Otros antimuscarínicos de larga acción y agonistas beta2-adrenérgicos de larga acción

La coadministración de Trelegy Elipta con otros antagonistas muscarínicos de larga acción o agonistas beta2 adrenérgicos de larga acción no se ha estudiado y no se recomienda ya que puede potenciar las reacciones adversas

Vía de administración:

Inhalación oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Trelegy Elipta es para inhalación oral únicamente.

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

Poblaciones

Adultos

La dosis recomendada y máxima es una inhalación de Trelegy Elipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día, a la misma hora todos los días.

Niños y adolescentes

El uso en pacientes menores de 18 años de edad no es relevante, debido a la indicación para este producto.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de la posología en los pacientes mayores de 65 años (véase Farmacocinética – Poblaciones de pacientes especiales).

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la posología para los pacientes con insuficiencia renal (véase Farmacocinética – Poblaciones de pacientes especiales).

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia hepática. Umeclidinio no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa

Condición de venta:

Venta con fórmula médica





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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181150809
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181150809

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada blíster contiene 100mcg de Fluticasona furoato micronizado + 74.2mcg de Umeclidinio bromuro micronizado + 40 mcg de Vilanterol trifrenatato micronizado

Forma farmacéutica:
Polvo para inhalación

Indicaciones:

Trelegly Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) moderada a severa, quienes no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta-2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista de receptor muscarínico de acción prolongada.

Para efectos en el control de síntomas y prevención de exacerbaciones ver sección de propiedades farmacológicas.

Contraindicaciones:

Trelegly Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche o que han demostrado hipersensibilidad al furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, diabetes o epilepsia





El uso de Trelegy Eliipta no se ha estudiado en pacientes con asma y no se recomienda en esta población de pacientes.

Exacerbaciones

Trelegy Eliipta está destinado para el tratamiento de mantenimiento de EPOC. No debe utilizarse para aliviar síntomas agudos, es decir, como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Los síntomas agudos deben tratarse con un broncodilatador inhalado de acción corta.

Incrementar el uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro en el control y un médico debe evaluar a los pacientes.

Los pacientes no deben suspender la terapia con Trelegy Eliipta sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden recurrir después de la interrupción.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otra terapia de inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias después de la administración y puede ser potencialmente letal. El tratamiento con Trelegy Eliipta debe suspenderse de inmediato, se debe evaluar al paciente y se debe instituir una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Efectos cardiovasculares

Es posible que se observen efectos cardiovasculares, como arritmias cardiacas ej. Fibrilación auricular y taquicardia después de la administración de antagonistas de receptores muscarínicos o agentes simpaticomiméticos, incluyendo umeclidinio o vilanterol, respectivamente. Por lo tanto, Trelegy Eliipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable o potencialmente letal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa que reciben Trelegy Eliipta deben monitorearse respecto a las reacciones adversas relacionadas a los corticosteroides sistémicos.

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente en altas dosis prescritas por periodos prolongados. Existe mayor probabilidad de que estos efectos se presenten con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión hipotalámico-





hipofisario-adrenal (HPA), reducción en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR por sus siglas en inglés).

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticosteroides, Trelegy Eliipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o sin tratamiento.

Actividad antimuscarínica

Consistente con su actividad antimuscarínica, Trelegy Eliipta debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Neumonía

En línea con el efecto de clase conocido de los corticosteroides inhalados, se observaron eventos de neumonía (incluyendo neumonías que resultan en hospitalización) en pacientes con EPOC que reciben Trelegy Eliipta. En algunos casos, se han notificado eventos letales de neumonía con el uso de fármacos que contienen el corticosteroide inhalado furoato de fluticasona, incluyendo Trelegy Eliipta. Los médicos deben permanecer atentos respecto al posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de dichas infecciones se superponen con los síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo para neumonía en pacientes con EPOC que reciben fármacos con corticosteroides inhalados incluyen ser fumadores actuales, ser pacientes con una historia de neumonía previa, ser pacientes con un bajo índice de masa corporal y ser pacientes con EPOC severa. Estos factores deben considerarse cuando se prescriba Trelegy Eliipta y debe volver a evaluarse el tratamiento en caso de que ocurra neumonía.

Agonistas adrenérgicos β 2 de acción prolongada (LABA)

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

El perfil de seguridad de Trelegy Eliipta se basa en los datos de dos estudios clínicos de fase III (CTT116853 y CTT116855).





El primer estudio incluyó 911 pacientes con EPOC que recibieron dosis de Trelegy Eliipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día por hasta 24 semanas de los cuales 210 pacientes recibieron Trelegy Eliipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día por hasta 52 semanas, con un comparador activo (estudio CTT116853). El segundo estudio incluyó 4,151 pacientes con EPOC que recibieron Trelegy Eliipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día hasta por 52 semanas, con dos comparadores activos (estudio CTT116855, IMPACT). A continuación, se informa la frecuencia más alta, cuando las frecuencias de reacción adversa difirieron entre estudios.

Las reacciones adversas se enlistan a continuación por clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia (Tabla 1). Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de reacciones adversas:

- Muy común: $\geq 1/10$
- Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$
- Rara: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
- Muy rara: $< 1/10000$

Tabla 1. Reacciones adversas





Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía Infección de vías respiratorias superiores <i>Bronquitis</i> Faringitis Rinitis <i>Sinusitis</i> Influenza Nasofaringitis <i>Candidiasis de boca y garganta</i> <i>Infección de las vías urinarias</i>	Común
	Infección viral de las vías respiratorias	Poco común
Trastorno del sistema nervioso	Cefalea	Común
Trastornos cardiacos	Taquiarritmia supraventricular Taquicardia Fibrilación auricular	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Dolor bucofaríngeo	Común
	Disfonía	Poco común
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Común
	Boca seca	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia Dolor de espalda	Común
	Fracturas	Poco común

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neumonía

En un total de 1,810 pacientes con EPOC avanzada (media del FEV₁ post-broncodilatador del 45% del predictivo, desviación estándar [SD] 13%, en la visita de evaluación), 65% de quienes tuvieron una experiencia de exacerbación moderada/severa de EPOC en el año previo al ingreso del estudio (estudio CTT116853), se notificó una mayor incidencia de eventos de neumonía en pacientes que recibieron Trelegy Ellipta (20 pacientes, 2%) que en los pacientes que recibieron budesonida/formoterol (7 pacientes, <1%). Neumonías que requirieron hospitalización se presentó en 1% de los pacientes que recibieron Trelegy Ellipta y <1% de los pacientes que recibieron budesonida/formoterol hasta 24 semanas. Se notificó un caso letal de neumonía en un paciente que recibió Trelegy Ellipta. En el subconjunto de 430 pacientes tratados por hasta 52 semanas, la incidencia de eventos de neumonía reportados en el grupo de Trelegy Ellipta igualó la del grupo de budesonida/formoterol con el 2%.





En un estudio de 52 semanas, un total de 10,355 pacientes con EPOC y antecedentes de exacerbaciones moderadas o severas dentro de los 12 meses anteriores (media del FEV₁ post-broncodilatador del 46% predictivo, SD 15%) (estudio CTT116855), la incidencia de neumonía fue de 8% para Trelegly Eliipta (n = 4,151), 7% para furoato de fluticasona/vilanterol (n = 4,134), y 5% para umeclidinio/vilanterol (n = 2,070). Se presentó neumonía fatal en 12 de 4,151 pacientes (3.5 por 1,000 años-paciente) que recibieron Trelegly Eliipta, 5 de 4,134 pacientes (1.7 por 1,000 años-paciente) que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol y 5 de 2,070 pacientes (2.9 por 1,000 años-paciente) que recibieron umeclidinio/vilanterol.

La incidencia de eventos de neumonía con Trelegly Eliipta es comparable con aquella observada con 100/25 de furoato de fluticasona/vilanterol en los estudios clínicos en EPOC.

Datos posteriores a la comercialización
No disponible.

Interacciones:

Las interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas después de una administración inhalada.

Interacción con beta bloqueadores

Los bloqueantes beta adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta2-adrenérgicos como el vilanterol. En caso de que se requieran beta bloqueantes, se deben considerar los beta bloqueantes cardioselectivos; no obstante, se debe tener precaución durante el uso simultáneo de beta bloqueantes no selectivos y selectivos.

Interacción con inhibidores de CYP3A4

El furoato de fluticasona y vilanterol, ambos componentes de Trelegly Eliipta, se eliminan rápidamente a través del metabolismo extensivo del primer paso mediado por la enzima CYP3A4.

Se recomienda tener precaución al coadministrarse con fuertes inhibidores de CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir) ya que existe el potencial de una exposición sistémica elevada tanto a furoato de fluticasona como a vilanterol, lo que podría conducir a un incremento en el potencial de reacciones adversas.

Otros antimuscarínicos de larga acción y agonistas beta2-adrenérgicos de larga acción





La coadministración de Trelegy Ellipta con otros antagonistas muscarínicos de larga acción o agonistas beta2 adrenérgicos de larga acción no se ha estudiado y no se recomienda ya que puede potenciar las reacciones adversas

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Trelegy Ellipta es para inhalación oral únicamente.

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

Poblaciones

Adultos

La dosis recomendada y máxima es una inhalación de Trelegy Ellipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día, a la misma hora todos los días.

Niños y adolescentes

El uso en pacientes menores de 18 años de edad no es relevante, debido a la indicación para este producto.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de la posología en los pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la posología para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia hepática. Umeclidinio no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa

Vía de administración: Inhalación oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 16.3.0.0.N20, se acepta la asociación de un corticosteroide con broncodilatadores en preparaciones de inhaladores para el manejo del asma bronquial o EPOC previa evaluación.





Por último, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a la información conceptuada y presentarlos junto con la solicitud de registro sanitario.

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

3.1.4.5 HEBAL PLUS

Expediente : 20149194
Radicado : 20181160150
Fecha : 10/08/2018
Interesado : Laboratorio Franco-Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada 100g contiene 2g de Benzocaína + 1g de Hidrocortisona Acetato + 0.4g de Nitroglicerina

Forma farmacéutica: Ungüento Proctológico

Indicaciones:

Está indicado en adultos para el alivio del dolor moderado a severo asociado a la fisura anal crónica. Terapia corticosteroide de la piel, tratamiento sintomático tópico de hemorroides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo “nitroglicerina”, o a otros nitratos orgánicos.

- Lesiones tuberculosas, fungosas y virales de la piel y mucosas
- Tratamiento concomitante con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) p. ej., citrato de sildenafil, tadalafilo, vardenafilo y otros nitratos orgánicos o con donantes de óxido nítrico (NO), tales como otros productos de NTG de acción prolongada, dinitrato de isosorbida y nitrito amílico o nitrito butílico.
- Hipotensión postural, hipotensión o hipovolemia no corregida, ya que el empleo de trinitrato de glicerilo en estas condiciones podría producir graves cuadros de hipotensión o shock.
- Aumento de la presión intracraneal (p.e. traumatismo craneoencefálico o hemorragia cerebral) o circulación cerebral insuficiente.
- Migraña o dolores de cabeza recurrentes.
- Estenosis aórtica o mitral.





- Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.
- Pericarditis constrictiva o taponamiento pericárdico.
- Anemia severa.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Este producto contiene Benzocaína y puede causar metahemoglobinemia. Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas durante las primeras dos horas después de la administración del medicamento: piel, uñas y labios pálidos, grises o azulados, dolor de cabeza, mareo, dificultad para respirar, náuseas, fatiga y frecuencia cardíaca rápida. Pacientes con problemas respiratorios como asma, bronquitis o enfisema, enfermedades cardíacas y fumadores tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con Metahemoglobinemia. Contraindicado en pacientes con antecedente de metahemoglobinemia por benzocaína

Precauciones y advertencias:

Trastornos cardiovasculares: la dilatación venosa y arterial como consecuencia del tratamiento con nitroglicerina puede provocar hipotensión. Tenga precaución cuando trate pacientes con cualquiera de las siguientes afecciones: depleción de volumen de sangre, hipotensión existente, miocardiopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca por otras razones.

- Dolor de cabeza: la nitroglicerina produce dolores de cabeza relacionados con la dosis que pueden ser graves

Reacciones adversas:

La reacción adversa más común de la nitroglicerina 0.4% aplicada al canal anal es dolor de cabeza.

El dolor de cabeza puede ser recurrente después de cada dosis. Los dolores de cabeza suelen ser de corta duración y se pueden tratar con un analgésico, y son reversibles al suspender el tratamiento.

En el estudio REC-C-001, un ensayo doble ciego controlado con placebo en pacientes con una fisura anal crónica dolorosa, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) informadas fueron mareo y cefalea.

Hipotensión También pueden ocurrir episodios transitorios de aturdimiento, ocasionalmente relacionados con cambios en la presión arterial. La hipotensión (incluida la hipotensión ortostática) ocurre con poca frecuencia, pero en algunos pacientes puede ser lo suficientemente grave como para justificar la suspensión del tratamiento.





Reacciones alérgicas En raras ocasiones se han reportado sofocos, reacciones alérgicas y reacciones en el sitio de aplicación (incluso exantema y dermatitis exfoliativa).

Methemoglobinemia: En casos raros, las dosis terapéuticas de nitratos orgánicos han causado la metahemoglobinemia.

Adicionalmente se han documentado en muy bajo porcentaje ardor, picazón, irritación, local.

Interacciones:

Nitroglicerina

Inhibidores de PDE5

Se ha demostrado que los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) como sildenafil, vardenafil y tadalafil potencian los efectos hipotensores de los nitratos orgánicos.

El transcurso del tiempo de la interacción parece estar relacionado con la vida media del inhibidor de PDE5, sin embargo, la dependencia de la dosis de esta interacción no se ha estudiado. El uso de nitroglicerina con inhibidores de PDE5 está contraindicado.

Antihipertensivos

Los pacientes que reciben fármacos antihipertensivos, bloqueadores beta-adrenérgicos y otros nitratos deben ser observados para detectar posibles efectos hipotensores aditivos cuando usan nitroglicerina tópica. Se informó hipotensión ortostática marcada cuando se usaron bloqueadores de los canales de calcio y nitratos orgánicos de forma concomitante.

Los betabloqueantes rompen la taquicardia refleja producida por la nitroglicerina sin evitar sus efectos hipotensores. Si se usan betabloqueantes con nitroglicerina atópica en pacientes con angina de pecho, pueden producirse efectos hipotensivos adicionales.

Aspirina

Se ha informado que la administración concomitante de aspirina (a dosis entre 500 mg y 1000 mg) y nitroglicerina aumenta las concentraciones máximas de nitroglicerina hasta en un 67% y el AUC en un 73% cuando se administra en una sola dosis. Los efectos farmacológicos de la nitroglicerina topica pueden potenciarse con la administración concomitante de aspirina.

Activador de plasminógeno de tipo tisular (t-PA)



La administración intravenosa de nitroglicerina disminuye el efecto trombolítico del activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA). Los niveles plasmáticos de t-PA se reducen cuando se administra conjuntamente con nitroglicerina. Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes que reciben RECTIV durante la terapia con t-PA.

Heparina

Aunque se ha informado una interacción entre la heparina intravenosa y la nitroglicerina intravenosa (lo que resulta en una disminución del efecto anticoagulante de la heparina), los datos no son consistentes. Si los pacientes van a recibir heparina intravenosa y nitroglicerina al mismo tiempo, se debe controlar el estado de anticoagulación del paciente.

Ergotamina

La administración oral de nitroglicerina disminuye notablemente el metabolismo de primer paso de la dihidroergotamina y, en consecuencia, aumenta su biodisponibilidad oral. Se sabe que la ergotamina precipita la angina de pecho.

Alcohol

Se ha demostrado que los efectos vasodilatadores de la nitroglicerina son aditivos a los efectos observados con el alcohol.

Benzocaína

Las interacciones con otros medicamentos son mínimas debido a que la benzocaína se absorbe mal, si bien los inhibidores de colinesterasa pueden disminuir su metabolismo. Los anestésicos locales de tipo éster tales como benzocaína se metabolizan a ácido paraaminobenzoico, PABA. El ácido paraaminobenzoico, PABA, a su vez, antagoniza los efectos de las sulfonamidas. Por lo tanto, la benzocaína no debería utilizarse en pacientes que tratados con sulfonamidas. Sin embargo, debido a la limitada absorción sistémica de benzocaína después de la administración tópica, la importancia clínica de esta interacción es poco probable

Vía de administración:

Tópica

Dosificación y Grupo etario:

1 Aplicación cada 12 horas en pacientes mayores de 18 años

Condición de venta:

Venta con fórmula médica





Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos 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 de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación propuesta que demuestren las ventajas de la misma frente al uso de nitroglicerina sola o la asociación benzocaína + hidrocortisona acetato. La información allegada corresponde a literatura sobre la condición de salud y algunos estudios clínicos sobre la eficacia de la nitroglicerina administrada como monocomponente, llama la atención que un estudio de revisión sistemática concluye sobre una utilidad marginal de las intervenciones no quirúrgicas en esta condición.

3.1.4.6 MEGA WE CARE FERROVIT

Expediente : 20131123
Radicado : 2017106632
Fecha : 28/07/2017
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S

Composición:

Cada capsula de gelatina blanda contiene 162mg de Fumarato Ferroso + 0.75mg Ácido Fólico + 7.50mcg de Vitamina B12 (Cianocobalamina)

Forma farmacéutica:

Cápsula de gelatina blanda

Indicaciones: Suplemento nutricional

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes del producto.

Precauciones y advertencias:

Este producto contiene hierro que a dosis altas puede ser dañino o fatal.

En caso de embarazo y lactancia, consultar con el médico.

Mantener alejado de los niños.

No usar después de la fecha de expiración.

No use el producto en caso hubiera algún cambio significativo en la apariencia de las cápsulas.





No superar la dosis diaria recomendada.
No utilizar como sustituto de una dieta equilibrada.

Reacciones adversas:
Ferrovit es seguro si se usa en la dosis recomendada.

Interacciones:
Ninguna conocida

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:
Para adultos 1 cápsula al día, con alimentos

Condición de venta:
Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017106632

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dado que las indicaciones solicitadas es como suplemento alimenticio el interesado debe ajustar las concentraciones de sus componentes para clasificarse como tal. En ese sentido, para optar por la clasificación como medicamento deben ajustarse a la definición de medicamento: Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.

Adicionalmente, Sala aclara que debe existir una indicación específica en los déficits de vitaminas específicas y allegar los estudios que demuestren la eficacia y seguridad de la actual composición.



3.1.4.7 BEVESPI®AEROSPHERE®

Expediente : 20143824
Radicado : 20181076471 / 20181159553
Fecha : 09/08/2018
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada dosis contiene 9.0 microgramos de bromuro de glicopirronio, equivalentes a 7.2 microgramos de glicopirronio y 5.0 microgramos de formoterol fumarato dihidrato equivalentes a 4.8 microgramos de formoterol fumarato.

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación.

Indicaciones:

Bevespi®Aerosphere® está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

No usarse para tratar el asma ni para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.

En caso de presentarse broncoespasmo paradójico, se debe suspender el tratamiento y considerar otros tratamientos.

Pueden observarse efectos metabólicos de hiperglucemia e hipopotasemia con altas dosis de agonistas β 2-adrenergicos. La hipopotasemia suele ser transitoria y no se requieren suplementos. En pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia puede ser potenciada por hipoxia y tratamientos concomitantes.

Usar en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) solamente si el beneficio esperado sobrepasa el riesgo potencial.

Puede esperarse un aumento en la exposición de formoterol en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Usar con precaución en pacientes con tirotoxicosis, desórdenes cardiovasculares severos tales como enfermedad cardíaca isquémica, taquiarritmias o insuficiencia



cardíaca severa, intervalo QTc prolongado, con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

Debido a que Bevespi® Aerosphere® contiene glicopirronio y formoterol, con el uso de Bevespi® Aerosphere® pueden esperarse el tipo y severidad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de estos componentes.

La evaluación de seguridad del programa pivotal para Bevespi® Aerosphere® incluyó 5,450 sujetos con EPOC en tres estudios de función pulmonar con duración de 24 semanas, y un estudio de seguridad con extensión a largo plazo con duración de 28 semanas. En los estudios pivotaes un total de 1,588 sujetos recibió por lo menos 1 dosis de Bevespi® Aerosphere®.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define usando la siguiente terminología: muy común (≥1/10); común (≥1/100 a <1/10); poco común (≥1/1,000 a <1/100); raro (≥1/10,000 a <1/1,000); muy raro (<1/10,000) y desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (COS)

Frecuencia	COS	Término MedDRA
Común ≥1% a <10%		
	Trastornos psiquiátricos	Ansiedad
	Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareo
	Trastornos gastrointestinales	Boca seca Náusea
	Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Dolor en el pecho





	administración	
Poco común ≥0.1% a <1%		
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia
	Trastornos psiquiátricos	Agitación, intranquilidad, insomnio.
	Trastornos cardiacos	Taquicardia, palpitaciones, arritmias cardiacas (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)
	Trastornos del sistema nervioso	Temblor
	Trastornos del sistema inmune Trastornos renales y urinarios	Hipersensibilidad Retención urinaria

Poblaciones de pacientes especiales

Edad, género, raza / etnicidad y peso

Con base en datos recopilados de un total de 311 sujetos con EPOC se realizó un análisis farmacocinético de glicopirronio en población. La mejor descripción de la farmacocinética de glicopirronio se realizó por medio de un modelo de disposición de dos compartimientos con absorción de primer orden y eliminación lineal. La eliminación típica de glicopirronio (CL/F) fue de 124 L/h.

Con base en datos recopilados de un total de 437 sujetos con EPOC se realizó un análisis farmacocinético de formoterol en población. La mejor descripción de la farmacocinética de glicopirronio se realizó por medio de un modelo de disposición de dos compartimientos con una tasa constante de absorción de primer orden y eliminación lineal. La eliminación típica de formoterol (CL/F) fue de 99 L/h.

Con base en el efecto de edad, género, y peso sobre los parámetros farmacocinéticos de glicopirronio y formoterol no son necesarios ajustes en la dosis.

No hubo diferencias importantes en la exposición sistémica total (AUC) para ambos compuestos entre sujetos japoneses y occidentales. Los datos farmacocinéticos disponibles para comparar la exposición en otras etnicidades o razas son insuficientes.

Pacientes adultos mayores





Con base en los datos disponibles, no es necesario realizar ajustes en la dosis de Bevespi® Aerosphere® en pacientes adultos mayores.

Los estudios confirmatorios de Bevespi® Aerosphere® para EPOC incluyeron 1,680 sujetos de 65 años de edad y mayores y de estos, 290 sujetos tenían 75 años de edad y más. Entre estos sujetos y sujetos más jóvenes no se observaron diferencias generales sobre la seguridad y efectividad.

Insuficiencia renal

No se han conducido estudios que evalúen el efecto de insuficiencia renal sobre la farmacocinética de glicopirronio y formoterol. En un análisis farmacocinético en población se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición a glicopirronio y formoterol hasta por 12 semanas. La tasa estimada de filtración glomerular (eGFR por sus siglas en inglés) varió de 30 a 196 mL/min lo cual representa un rango de insuficiencia renal de moderada a ausente. La exposición sistémica (ABC_{0-12}) en sujetos con EPOC con insuficiencia renal moderada-severa (eGFR de 30-45 mL/min) es aproximadamente 30% más alta para glicopirronio en comparación con sujetos con EPOC con función renal normal (eGFR de 90 mL/min). Los sujetos con EPOC y peso corporal bajo, y función renal con alteración moderada-severa, pueden tener una duplicación aproximada de la exposición sistémica al glicopirronio. Se encontró que la función renal no afecta la exposición a formoterol.

Insuficiencia hepática

No se han conducido estudios farmacocinéticos con Bevespi® Aerosphere® en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debido a que el formoterol es eliminado principalmente por medio de metabolismo hepático, puede esperarse un aumento en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática severa. La principal vía de eliminación de glicopirronio de la circulación es por medio de excreción renal por consiguiente no se espera que la insuficiencia hepática genere una exposición sistémica insegura.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos y Bevespi® Aerosphere®.

Medicamentos para EPOC

No se ha estudiado la coadministración de Bevespi® Aerosphere® con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos y/o agonistas β -2 adrenérgicos de acción prolongada y no se recomienda dicha coadministración.

Interacciones Metabólicas





El formoterol en concentraciones terapéuticamente adecuadas no inhibe las enzimas CYP450. El glicopirronio en concentraciones terapéuticamente adecuadas no inhibe ni induce las enzimas CYP450.

Hipopotasemia inducida por medicamento

Con el uso de medicamentos concomitantes puede potencializarse una posible hipopotasemia inicial, esto incluyendo diuréticos ahorradores de potasio.

Bloqueadores β -adrenérgicos

Los bloqueadores β -adrenérgicos (incluyendo gotas para los ojos) pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol.

Otras interacciones farmacodinámicas

Bevespi® Aerosphere® debe administrarse con cuidado a pacientes que están siendo tratados con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc.

Vía de administración:

Inhalación oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Bevespi® Aerosphere® debe administrarse en dos inhalaciones tomadas dos veces al día, por la mañana y por la tarde, solamente debe administrarse por vía inhalación oral. Debe advertirse a los pacientes no tomar más de dos inhalaciones dos veces al día.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse lo más pronto posible y la siguiente dosis debe tomarse en el momento en que usualmente se toma. No debe tomarse una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes adultos mayores

No es necesario ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Niños y adolescentes



No hay uso relevante de Bevespi® Aerosphere® en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) en la indicación de EPOC.

Método de administración
Para inhalación.

Para instrucciones detalladas consultar el folleto para pacientes. Los pacientes deben ser instruidos sobre cómo administrar el producto correctamente y se les debe solicitar que lean con detenimiento las instrucciones de uso.

El inhalador puede ser usado con el dispositivo Aerochamber Plus®. Esto puede ser útil para los pacientes que presentan dificultad para sincronizar la respiración con el funcionamiento del inhalador.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008441 emitido mediante Acta No. 17 de 2018, numeral 3.1.4.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto para paciente Fuente: Doc ID-003819636 Versión 1.0 Basado en: CPIL marzo 2018
- Información para prescribir Clave 1-2018, Fecha de Preparación de la versión: Abril del 2018
- Inserto profesional Fuente Doc ID-003819613 Versión 1.0 Basado en: basado en: CDS 15 March 2018 (Doc ID-003371512 Versión 3.0)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la indicación debe ser únicamente como se encuentra a continuación y no como se describe en el Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.4.2., y Acta No. 17 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.4.:

Indicaciones: está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento de segunda línea para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Adicionalmente, la Sala recomienda negar los insertos y la información para prescribir puesto que no se ajustan a la presente indicación.





3.1.4.8. EPAX PRENATAL

Expediente : 20141287
Radicado : 20181034994 / 20181159479
Fecha : 09/08/2018
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene:

- Ácido Docosahexáenoico (DHA) 200 mg
- Vitamina D 400 UI
- Ácido Ascórbico (Ascorbato de sodio) 70 mg
- Hierro 30 mg
- Ácido Fólico 600 mg
- Citrato de Calcio equivalente a 125 mg de calcio elemental

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina

Indicaciones: Complemento multivitamínico prenatal

Contraindicaciones: La hipervitaminosis D puede causar calcificación excesiva de los huesos y tejidos blandos. El DHA no ha mostrado efectos adversos en los ensayos clínicos

Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad conocida a los componentes o derivados de productos marinos

Reacciones adversas: El DHA no se asocia con efectos adversos en niños o adultos. La hipervitaminosis D puede llevar a hipercalcemia e hipercalciuria

Interacciones:

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: 1 cápsula al día tomada con el almuerzo

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008164 emitido mediante Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.4.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación



- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto previo y recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia puesto que no allegó estudios con la composición de la asociación en la indicación solicitada que permita evaluar la real eficacia y seguridad del producto en un embarazo de curso normal.

3.1.4.9. NAT B

Expediente : 20131121
 Radicado : 2017106610 / 20181003536 / 20181132065
 Fecha : 03/07/2018
 Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.

Composición: Cada capsula de gelatina blanda contiene:

Vitamina B1	50 mg
Vitamina B2	50 mg
Vitamina B6	50 mg
Vitamina B12	50 mcg
Nicotinamida	50 mg
Calcio Pantotenato	50 mg
Ácido Fólico	100 mg
Colina Bitratrato	50 mg
Biotina	50 mcg
Inositol	50 mg

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda

Indicaciones:

Nat B es una fórmula de alto contenido de vitamina B indicado como suplemento nutricional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a algún componente de la fórmula.

Precauciones y advertencias: Debe ser usado con cautela por epilépticos tratados con medicación. Consultar con el médico si se están siguiendo tratamientos para cáncer,



psoriasis, artritis reumatoide, hipertensión, epilepsia y SIDA pues algunos de estos medicamentos son antagonistas del ácido fólico.

En caso de embarazo y/o lactancia consultar con el médico. Leer las instrucciones cuidadosamente antes de usar. No usar el producto después de la fecha de expiración. No usar el producto si hubiera algún cambio significativo en la apariencia de la cápsula. Mantener fuera del alcance de los niños

Reacciones adversas: En la literatura científica no se ha descrito ningún tipo de efecto secundario, siempre que el producto se tome según la posología indicada.

Interacciones: La administración conjunta de vitamina B12, junto a ciertos antsecretorios gástricos puede dar lugar a una reducción de la absorción oral de la vitamina. Los antiácidos inhiben la absorción de la vitamina B1. Esta puede aumentar los efectos de las sustancias inhibitorias neuromusculares. El ácido fólico puede interferir con los efectos antifolatos del metotrexato.

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y Grupo etario: Para adultos 1 cápsula al día, con alimentos

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de que se revoque la Resolución No. 2018022887 y por el contrario se conceda la aprobación de la solicitud de evaluación farmacológica y los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017106610

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





3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 CEFTRIAXONA INYECCIÓN

Expediente : 20139692
 Radicado : 20181010126 / 20181147710
 Fecha : 24/07/2018
 Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada 50 mL de solución contienen Ceftriaxona sódica equivalente a Ceftriaxona 1 g (1g / 50 mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable (Liofilizado)

Indicaciones: Ceftriaxona Inyección está indicada para el tratamiento de las infecciones siguientes cuando están causadas por organismos susceptibles:

Infecciones de las vías respiratorias inferiores causadas por streptococcus pneumoniae, staphylococcus aureus, haemophilus influenzae, haemophilus parainfluenzae, klebsiella pneumoniae, escherichia coli, enterobacter aerogenes, proteus mirabilis o serratia marcescens.

Otitis media aguda bacteriana causada por streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas) o moraxella catarrhalis (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas).

Infecciones de la piel y de la estructura cutánea causadas por staphylococcus aureus, staphylococcus epidermidis, streptococcus pyogenes, estreptococos del grupo viridans, escherichia coli, enterobacter cloacae, klebsiella oxytoca, klebsiella pneumoniae, proteus mirabilis, morganella morganii, * pseudomonasaeruginosa, serratia marcescens, acinetobacter calcoaceticus, bacteroides fragilis* o especies de peptostreptococcus.

Infecciones de las vías urinarias (complicadas y no complicadas) causadas por escherichia coli, proteus mirabilis, proteus vulgaris, morganella morganii o klebsiella pneumoniae.

Gonorrea sin complicaciones (cervical/uretral y rectal) causada por neisseria gonorrhoeae, incluyendo tanto las cepas productoras como las no productoras de penicilinas; y gonorrea faríngea causada por cepas de neisseria gonorrhoeae no productoras de penicilinas.





Enfermedad inflamatoria pélvica causada por neisseria gonorrhoeae. La ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, no tiene actividad contra la chlamydia trachomatis. Por consiguiente, cuando se empleen cefalosporinas para el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica y la chlamydia trachomatis sea uno de los presuntos patógenos, deberá agregarse el correspondiente tratamiento anti clamidia.

Septicemia bacteriana causada por staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae, escherichia coli, haemophilus influenzae o klebsiella pneumoniae. Infecciones óseas y de las articulaciones causadas por staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae, escherichia coli, proteus mirabilis, klebsiella pneumoniae o especies de enterobacter.

Infecciones intraabdominales causadas por escherichia coli, klebsiella pneumoniae, bacteroides fragilis, especies de clostridium (nota: la mayoría de las cepas de clostridium difficile son resistentes) o especies de peptostreptococcus.

Meningitis causadas por haemophilus influenzae, neisseria meningitidis o streptococcus pneumoniae. La ceftriaxona también ha sido empleada con éxito en un número limitado de casos de meningitis e infección de derivación causadas por staphylococcus epidermidis* y escherichia coli.

Profilaxis quirúrgica: la administración preoperatoria de una única dosis de 1 g de ceftriaxona puede reducir la incidencia de infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos clasificados como contaminados o potencialmente contaminados (p.ej., histerectomía abdominal o vaginal o colecistectomía por colecistitis calculosa crónica en pacientes de alto riesgo, como los de más de 70 años de edad, con colecistitis aguda sin necesidad de tratamiento antimicrobiano, ictericia obstructiva o cálculos biliares en el conducto del colédoco) y en pacientes quirúrgicos en quienes la infección del lugar de la cirugía supondría un riesgo grave (p.ej., durante la cirugía de derivación de arteria coronaria). Aunque la ceftriaxona ha demostrado ser tan eficaz como la cefazolina en la prevención de infecciones tras la cirugía de derivación de arteria coronaria, no se han realizado ensayos controlados con placebo para evaluar ningún antibiótico cefalosporínico en la prevención de infecciones tras la cirugía de derivación de arteria coronaria.

Cuando se administra antes de los procedimientos quirúrgicos para los cuales está indicada, una única dosis de 1 g de ceftriaxona brinda protección contra la mayoría de infecciones debidas a organismos susceptibles en el transcurso del procedimiento.

Contraindicaciones:





Ceftriaxona Inyección está contraindicada en pacientes con alergia conocida a la clase de antibióticos cefalosporínicos. Las soluciones que contienen dextrosas pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a productos del maíz.

Neonatos (≤ 28 días)

Los neonatos con hiperbilirrubinemia, en especial los prematuros, no deben ser tratados con la Ceftriaxona Inyección. Estudios in vitro han demostrado que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de su unión a la albúmina sérica, llevando a un posible riesgo de encefalopatía bilirrubínica en estos pacientes.

Ceftriaxona Inyección está contraindicada en neonatos que requieran (o que se prevé que requieran) tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio como la nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de sal cálcica de ceftriaxona.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento con ceftriaxona inyección debe investigarse cuidadosamente si el paciente ha presentado previamente reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas u otros medicamentos. Este producto debe administrarse con precaución a pacientes sensibles a la penicilina. Los antibióticos deben administrarse con precaución a cualquier paciente que haya demostrado alguna forma de alergia, en especial a medicamentos. Las reacciones de hipersensibilidad agudas pueden requerir el uso de epinefrina subcutánea y de otras medidas de emergencia.

Como con otras cefalosporinas, se han documentado reacciones anafilácticas con desenlaces fatales, aunque no se haya demostrado que el paciente fuera alérgico o hubiera sido expuesto previamente.

Interacción con productos que contienen calcio

No se debe diluir la Ceftriaxona Inyección con productos que contengan calcio, como solución de Ringer o solución de Hartmann, ya que pueden producir precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio puede ocurrir también al mezclar en la misma línea de administración ceftriaxona con soluciones que contienen calcio. La ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio –como la nutrición parenteral– a través de un conector en Y. No obstante, en pacientes distintos a los neonatos, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse de forma secuencial si las líneas de infusión se lavan a fondo entre administraciones con uno





de los líquidos compatibles. Estudios in vitro usando plasma de adultos y de la sangre del cordón umbilical de neonatos demostraron que éstos últimos presentaban mayor de riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio.

Clostridium difficile

Se ha documentado diarrea asociada con Clostridium difficile (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la Ceftriaxona Inyección, y puede variar en severidad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede causar la proliferación del C. difficile.

El C. difficile produce toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de C. difficile productoras de hipertoxicidad ocasionan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se deberá considerar DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere de una minuciosa historia clínica médica, ya que se ha informado que la DACD puede ocurrir incluso después que han pasado más de 2 meses desde la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la DACD, podría ser necesario suspender el uso del medicamento antibacteriano en curso no dirigido contra el C. difficile. Deberá adoptarse el correspondiente manejo de fluidos y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento del C. difficile con medicamento antibacteriano y evaluación quirúrgica cuando estén clínicamente indicados.

Anemia hemolítica

Se ha observado anemia hemolítica inmunomediada en pacientes que recibían antibacterianos de la clase de las cefalosporinas, incluyendo ceftriaxona. Se han documentado casos severos de anemia hemolítica, incluyendo muertes, durante el tratamiento tanto de adultos como de niños. Si un paciente desarrolla una anemia mientras está recibiendo tratamiento con ceftriaxona, deberá considerarse el diagnóstico de anemia asociada a cefalosporinas y suspender la administración de ceftriaxona hasta que se determine la etiología.

Precauciones

Generales

Es improbable que la prescripción de Ceftriaxona Inyección en ausencia de una infección bacteriana demostrada o con sospechas fundadas o de una indicación profiláctica, proporcione algún beneficio al paciente, aumentando además el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.





Aunque se han observado elevaciones temporales del BUN y de la creatinina sérica, en las dosis recomendadas, el potencial nefrotóxico de la ceftriaxona es similar al de otras cefalosporinas.

La ceftriaxona es excretada por vía biliar y renal. Por consiguiente, los pacientes con falla renal normalmente no requieren ajustes en la dosis cuando se administran las dosis habituales de Ceftriaxona Inyección.

Los ajustes de la dosis no deberían ser necesarios en pacientes con disfunción hepática; sin embargo, en pacientes con disfunción hepática y enfermedad renal significativa, se debe tener cuidado y la dosis de Ceftriaxona Inyección no debería exceder los 2 g diarios.

En raras ocasiones se han producido alteraciones en los tiempos de protrombina en pacientes tratados con ceftriaxona. Los pacientes con deterioro en la síntesis de la vitamina K o depósitos bajos de vitamina K (p.ej., enfermedad hepática crónica y desnutrición) pueden requerir el monitoreo del tiempo de protrombina durante el tratamiento con Ceftriaxona Inyección. La administración de vitamina K (10 mg semanales) puede ser necesaria si el tiempo de protrombina se prolonga antes o durante el tratamiento.

El uso prolongado de Ceftriaxona Inyección puede producir una proliferación de organismos no susceptibles. Es esencial una cuidadosa observación del paciente. En el caso de que se produzca una superinfección durante el tratamiento, deberán tomarse las correspondientes medidas.

La Ceftriaxona Inyección debería prescribirse con precaución en individuos con un historial de enfermedad gastrointestinal, en especial colitis.

Se han documentado anomalías ecográficas en la vesícula de pacientes tratados con ceftriaxona; algunos de estos pacientes también tenían síntomas de la enfermedad de la vesícula. Estas anomalías aparecen en la ecografía como un eco sin sombra acústica que sugiere lodo o como un eco con sombra acústica que puede ser interpretada erróneamente como cálculos biliares. Se ha determinado que la naturaleza química del material detectado en la ecografía es predominantemente sal cálcica de ceftriaxona. La condición parece ser temporal y reversible con la suspensión de la ceftriaxona y la institución de un manejo conservador. Por consiguiente, la Ceftriaxona Inyección deberá suspenderse en pacientes que desarrollen signos y síntomas que sugieran una enfermedad vesicular y/o de los hallazgos ecográficos descritos anteriormente.

En raros casos se ha documentado pancreatitis, posiblemente secundaria a obstrucción biliar, en pacientes tratados con ceftriaxona.





La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de estasis biliar y lodo biliar (un tratamiento importante previo, enfermedad severa, nutrición parenteral total). No puede descartarse el papel que como cofactor desempeñan los sedimentos biliares relacionados con la ceftriaxona.

Información para pacientes

Se debe informar a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, incluyendo la Ceftriaxona Inyección sólo deben emplearse para tratar infecciones bacterianas, pues no sirven para tratar infecciones virales (p.ej., el resfriado común). Cuando se prescribe la Ceftriaxona Inyección para tratar una infección bacteriana, se les debe indicar a los pacientes que sigan estrictamente las instrucciones, a pesar de que con frecuencia se sentirán mejor al poco tiempo de iniciar el tratamiento. Omitir dosis o no completar el curso completo del tratamiento, puede (1) reducir la eficacia del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que la bacteria desarrolle resistencia y no pueda tratarse con Ceftriaxona Inyección u otros medicamentos antibacterianos en el futuro.

La diarrea es un problema frecuente causado por los antibióticos, la cual suele terminar tras suspender la administración del antibiótico. En ocasiones, después de haber iniciado el tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden presentar heces acuosas o sueltas (con o sin calambres estomacales y fiebre) incluso hasta dos meses después de haber recibido la última dosis del medicamento antibiótico. Si esto ocurre, informe a los pacientes de que se comuniquen con un médico lo antes posible.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

Considerando la duración máxima del tratamiento y la clase del compuesto, no se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceftriaxona en animales. La duración máxima de los estudios de toxicidad animal fue de 6 meses.

Mutagénesis

Las pruebas de toxicología clínica incluyeron la prueba de Ames test, una prueba de micronúcleos y una prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos cultivados in vitro con ceftriaxona. La ceftriaxona no mostró potencial de actividad mutagénica en estos estudios.

Alteración de la fertilidad

La ceftriaxona no produjo alteración de la fertilidad al ser administrada por vía intravenosa a ratas en dosis diarias hasta de 586 mg/kg/día, aproximadamente 20 veces la dosis clínica recomendada de 2 g/día.





Embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo categoría B.

Se han realizado estudios reproductivos en ratones y ratas en dosis hasta de 20 veces la dosis humana habitual sin que hubiera evidencia de embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenicidad. En primates, no se demostró embriotoxicidad ni teratogenicidad en dosis de aproximadamente el triple de la dosis humana.

No obstante, no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductivos en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento únicamente debería administrarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Efectos no teratogénicos

En ratas, en los estudios del Segmento I (fertilidad y reproducción general) y Segmento III (perinatal y postnatal) con ceftriaxona administrada por vía intravenosa, no se apreciaron efectos adversos sobre diversos parámetros reproductivos durante la gestación y la lactancia, incluyendo crecimiento postnatal, comportamiento funcional y capacidad reproductiva de la descendencia, en dosis de 586 mg/kg/día o menores.

Madres lactantes

La ceftriaxona se excreta en la leche materna a bajas concentraciones. Se debe ejercer precaución al administrar Ceftriaxona Inyección a una mujer en periodo de lactancia.

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ceftriaxona Inyección en neonatos, lactantes y pacientes pediátricos. Los estudios in vitro han demostrado que la ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, puede desplazar la bilirrubina de la albúmina sérica. La Ceftriaxona Inyección no debe administrarse a neonatos con hiperbilirrubinemia, en especial los prematuros.

Uso geriátrico

De la cantidad total de sujetos que participaron en los estudios clínicos de ceftriaxona, el 32% tenía 60 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica documentada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.





Los parámetros farmacocinéticos de ceftriaxona sólo se alteraron mínimamente en los pacientes geriátricos comparados con los sujetos, no siendo necesario realizar ajustes en la dosis para pacientes geriátricos con dosis de ceftriaxona de hasta 2 g por día.

Reacciones adversas:

La ceftriaxona es bien tolerada en general. Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en ensayos clínicos, las cuales fueron consideradas como relacionadas con el tratamiento con ceftriaxona o con etiología desconocida:

Reacciones locales — dolor, induración y sensibilidad fueron el 1% total. Se documentó flebitis en <1% tras la administración intravenosa.

Hipersensibilidad — erupción cutánea (1,7%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron prurito, fiebre o escalofríos.

Hematológicas — eosinofilia (6%), trombocitosis (5.1%) y leucopenia (2.1%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron anemia, anemia hemolítica, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia y prolongación del tiempo de protrombina.

Gastrointestinales — diarrea (2,7%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron náusea o vómito, y disgeusia. Se puede producir la aparición de síntomas de colitis pseudomembranosa tanto durante como después de un tratamiento antibacteriano.

Hepáticas — elevaciones de la SGOT (3,1%) o de la SGPT (3,3%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron elevación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina.

Renales — elevaciones del BUN (1,2%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron las elevaciones de la creatinina y la presencia de cilindros en la orina.

Sistema nervioso central — se ha documentado dolor de cabeza y mareo ocasionalmente (<1%).

GENITOURINARIAS: se ha documentado moniliasis o vaginitis ocasionalmente (<1%).

DIVERSAS — se ha documentado diaforesis y rubor ocasionalmente (<1%).

Otras reacciones adversas raramente observadas (<0,1%) incluyen dolor abdominal, agranulocitosis, neumonitis alérgica, anafilaxis, basofilia, litiasis biliar, broncoespasmo, colitis, dispepsia, epistaxis, flatulencia, barro biliar, glicosuria, hematuria, ictericia, leucocitosis, linfocitosis, monocitosis, nefrolitiasis, palpitaciones,



disminución del tiempo de protrombina, sedimentos renales, convulsiones y enfermedad del suero.

Experiencia posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas documentadas durante los ensayos clínicos, las siguientes experiencias adversas han sido documentadas durante la práctica clínica en pacientes tratados con ceftriaxona. En general, no se dispone de datos suficientes como para estimar su incidencia o establecer la causalidad. Se ha documentado un pequeño número de casos con desenlace fatal en los que la necropsia descubrió un material cristalino en pulmones y riñones de neonatos a quienes se les administraba ceftriaxona y líquidos que contenían calcio. En algunos de estos casos se usó la misma línea de infusión intravenosa para la ceftriaxona y los fluidos con calcio, observándose un precipitado en la línea de infusión intravenosa de algunos. Se ha documentado al menos la muerte de un neonato a quien se le administró ceftriaxona y fluidos que contenían calcio en distintos puntos temporales y mediante líneas intravenosas diferentes; no se observó material cristalino en la autopsia de este neonato. No se han producido reportes similares en otros pacientes distintos a neonatos.

Gastrointestinales: estomatitis y glositis.

Genitourinarias: oliguria.

Dermatológicas: exantema, dermatitis alérgica, urticaria, edema. Al igual que con muchos otros medicamentos, se han documentado casos aislamientos de reacciones adversas cutáneas severas (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell/necrólisis epidérmica tóxica).

Reacciones adversas a la clase de las cefalosporinas

Además de las reacciones adversas citadas anteriormente, que han sido observadas en pacientes tratados con ceftriaxona, se han documentado las siguientes reacciones adversas y alteraciones en pruebas de laboratorio con antibióticos de la clase de las cefalosporinas:

Reacciones adversas

Reacciones alérgicas, fiebre, reacción similar a la enfermedad del suero, disfunción renal, nefropatía tóxica, hiperactividad reversible, hipertonía, disfunción hepática incluyendo colestasis, anemia aplásica, hemorragia y superinfección.

Alteraciones de pruebas de laboratorio

Prueba de Coombs directa positiva, reacción falsa positiva en prueba de glicosuria y elevación del LDH.





Varias cefalosporinas han sido implicadas en la aparición de convulsiones, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando no se redujo la dosis. Si se producen convulsiones asociadas con el tratamiento farmacológico, deberá suspender la administración del medicamento. Se puede administrar tratamiento anticonvulsivo en caso de que esté clínicamente indicado.

Interacciones:

Interacción con productos que contienen calcio

No se debe diluir la Ceftriaxona Inyección con productos que contengan calcio, como solución de Ringer o solución de Hartmann, ya que pueden producir precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio puede ocurrir también al mezclar en la misma línea de administración ceftriaxona con soluciones que contienen calcio. La ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio –como la nutrición parenteral- a través de un conector en Y. No obstante, en pacientes distintos a los neonatos, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse de forma secuencial si las líneas de infusión se lavan a fondo entre administraciones con uno de los líquidos compatibles. Estudios in vitro usando plasma de adultos y de la sangre del cordón umbilical de neonatos demostraron que éstos últimos presentaban mayor de riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio.

No se han producido reportes de interacción entre la ceftriaxona y productos orales con calcio.

Alteraciones de pruebas de laboratorio

Prueba de Coombs directa positiva, reacción falsa positiva en prueba de glicosuria y elevación del LDH.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes pediátricos

Para el tratamiento de infecciones de la piel y de la estructura cutánea, la dosis diaria total recomendada es de 50 a 75 mg/kg administrados una vez al día (o divididos en dosis iguales dos veces al día). La dosis diaria total no debería exceder los 2 g.

Para el tratamiento de infecciones variadas graves, diferentes a la meningitis, la dosis diaria total recomendada es de 50 a 75 mg/kg, administrada en dosis fraccionadas cada 12 horas. La dosis diaria total no debería exceder los 2 g.





En el tratamiento de la meningitis se recomienda que la dosis inicial sea de 100 mg/kg (sin superar los 4 g). Por consiguiente, se recomienda una dosis diaria total de 100 mg/kg/día (sin superar los 4 g diarios). La dosis diaria puede administrarse una vez al día (o dividirse en dosis iguales cada 12 horas). La duración habitual del tratamiento oscila entre 7 y 14 días.

Neonatos

Los neonatos con hiperbilirrubinemia, en especial los prematuros, no deben ser tratados con Ceftriaxona Inyección (véase CONTRAINDICACIONES).

La ceftriaxona está contraindicada en neonatos que requieran (o que se prevé que requieran) tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio como la nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de sal cálcica de ceftriaxona (véase CONTRAINDICACIONES).

Adultos

La dosis diaria habitual en adultos es de 1 a 2 g administrados una vez al día (o divididos en dosis iguales dos veces al día), dependiendo del tipo y gravedad de la infección. Para infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* (resistente a la meticilina o SARM), la dosis diaria recomendada es de 2 a 4 g, con el fin de lograr un objetivo >90%. La dosis diaria total no debería exceder los 4 g.

Si el presunto patógeno es *Chlamydia trachomatis*, deberá agregarse el correspondiente tratamiento anti Clamidia, puesto que la ceftriaxona sódica no tiene efecto contra este organismo.

En el uso preoperatorio (profilaxis quirúrgica), se recomienda una única dosis de 1 g administrada por vía intravenosa de media hora a 2 horas antes de la cirugía.

Por lo general, el tratamiento con Ceftriaxona Inyección debe proseguirse durante un mínimo de 2 días después que hayan desaparecido los signos y síntomas de infección. La duración habitual del tratamiento oscila entre 4 y 14 días; en infecciones complicadas, puede ser necesario un tratamiento más largo.

Al tratar infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes*, el tratamiento debe mantenerse durante 10 días como mínimo.

No es necesario realizar ajustes de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Condición de venta:





Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018006423 emitido mediante Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.5.5 con el fin de continuar el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la Nueva Forma Farmacéutica y Nueva concentración
- Inseto allegado mediante radicado No. 20181010126
- Información Para Prescribir allegado mediante radicado No. 20181010126

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada 50 mL de solución contienen Ceftriaxona sódica equivalente a Ceftriaxona 1 g (1g / 50 mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable (Liofilizado)

Indicaciones:

Ceftriaxona Inyección está indicada para el tratamiento de las infecciones siguientes cuando están causadas por organismos susceptibles:

Infecciones serias cuando antibióticos de primera línea han fracasado o están contraindicados de las vías respiratorias inferiores causadas por streptococcus pneumoniae, staphylococcus aureus, haemophilus influenzae, haemophilus parainfluenzae, klebsiella pneumoniae, escherichia coli, enterobacter aerogenes, proteus mirabilis o serratia marcescens.

Otitis media aguda bacteriana seria cuando antibióticos de primera línea han fracasado o están contraindicados causada por streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas) o moraxella catarrhalis (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas).



Infecciones de la piel y de la estructura cutánea serias cuando antibióticos de primera línea han fracasado o están contraindicados causadas por staphylococcus aureus, staphylococcus epidermidis, streptococcus pyogenes, estreptococos del grupo viridans, escherichia coli, enterobacter cloacae, klebsiella oxytoca, klebsiella pneumoniae, proteus mirabilis, morganella morganii, * pseudomonasaeruginosa, serratia marcescens, acinetobacter calcoaceticus, bacteroides fragilis* o especies de peptostreptococcus.

Infecciones de las vías urinarias (complicadas y no complicadas) serias cuando antibióticos de primera línea han fracasado o están contraindicados causadas por escherichia coli, proteus mirabilis, proteus vulgaris, morganella morganii o klebsiella pneumoniae.

Gonorrea sin complicaciones (cervical/uretral y rectal) causada por neisseria gonorrhoeae, incluyendo tanto las cepas productoras como las no productoras de penicilinas; y gonorrea faríngea causada por cepas de neisseria gonorrhoeae no productoras de penicilinas.

Enfermedad inflamatoria pélvica causada por neisseria gonorrhoeae. La ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, no tiene actividad contra la chlamydia trachomatis. Por consiguiente, cuando se empleen cefalosporinas para el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica y la chlamydia trachomatis sea uno de los presuntos patógenos, deberá agregarse el correspondiente tratamiento anti clamidia.

Septicemia bacteriana causada por staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae, escherichia coli, haemophilus influenzae o klebsiella pneumoniae. Infecciones óseas y de las articulaciones causadas por staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae, escherichia coli, proteus mirabilis, klebsiella pneumoniae o especies de enterobacter.

Infecciones intraabdominales causadas por escherichia coli, klebsiella pneumoniae, bacteroides fragilis, especies de clostridium (nota: la mayoría de las cepas de clostridium difficile son resistentes) o especies de peptostreptococcus.

Meningitis causadas por haemophilus influenzae, neisseria meningitidis o streptococcus pneumoniae. La ceftriaxona también ha sido empleada con éxito en un número limitado de casos de meningitis e infección de derivación causadas por staphylococcus epidermidis* y escherichia coli.





Profilaxis quirúrgica: la administración preoperatoria de una única dosis de 1 g de ceftriaxona puede reducir la incidencia de infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos clasificados como contaminados o potencialmente contaminados (p.ej., histerectomía abdominal o vaginal o colecistectomía por colecistitis calculosa crónica en pacientes de alto riesgo, como los de más de 70 años de edad, con colecistitis aguda sin necesidad de tratamiento antimicrobiano, ictericia obstructiva o cálculos biliares en el conducto del colédoco) y en pacientes quirúrgicos en quienes la infección del lugar de la cirugía supondría un riesgo grave (p.ej., durante la cirugía de derivación de arteria coronaria). Aunque la ceftriaxona ha demostrado ser tan eficaz como la cefazolina en la prevención de infecciones tras la cirugía de derivación de arteria coronaria, no se han realizado ensayos controlados con placebo para evaluar ningún antibiótico cefalosporínico en la prevención de infecciones tras la cirugía de derivación de arteria coronaria.

Quando se administra antes de los procedimientos quirúrgicos para los cuales está indicada, una única dosis de 1 g de ceftriaxona brinda protección contra la mayoría de infecciones debidas a organismos susceptibles en el transcurso del procedimiento.

Contraindicaciones:

Ceftriaxona Inyección está contraindicada en pacientes con alergia conocida a la clase de antibióticos cefalosporínicos. Las soluciones que contienen dextrosas pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a productos del maíz.

Neonatos (≤ 28 días)

Los neonatos con hiperbilirrubinemia, en especial los prematuros, no deben ser tratados con la Ceftriaxona Inyección. Estudios in vitro han demostrado que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de su unión a la albúmina sérica, llevando a un posible riesgo de encefalopatía bilirrubínica en estos pacientes.

Ceftriaxona Inyección está contraindicada en neonatos que requieran (o que se prevé que requieran) tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio como la nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de sal cálcica de ceftriaxona.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento con ceftriaxona inyección debe investigarse cuidadosamente si el paciente ha presentado previamente reacciones de





hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas u otros medicamentos. Este producto debe administrarse con precaución a pacientes sensibles a la penicilina. Los antibióticos deben administrarse con precaución a cualquier paciente que haya demostrado alguna forma de alergia, en especial a medicamentos. Las reacciones de hipersensibilidad agudas pueden requerir el uso de epinefrina subcutánea y de otras medidas de emergencia.

Como con otras cefalosporinas, se han documentado reacciones anafilácticas con desenlaces fatales, aunque no se haya demostrado que el paciente fuera alérgico o hubiera sido expuesto previamente.

Interacción con productos que contienen calcio

No se debe diluir la Ceftriaxona Inyección con productos que contengan calcio, como solución de Ringer o solución de Hartmann, ya que pueden producir precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio puede ocurrir también al mezclar en la misma línea de administración ceftriaxona con soluciones que contienen calcio. La ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio –como la nutrición parenteral- a través de un conector en Y. No obstante, en pacientes distintos a los neonatos, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse de forma secuencial si las líneas de infusión se lavan a fondo entre administraciones con uno de los líquidos compatibles. Estudios in vitro usando plasma de adultos y de la sangre del cordón umbilical de neonatos demostraron que éstos últimos presentaban mayor de riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio.

Clostridium difficile

Se ha documentado diarrea asociada con Clostridium difficile (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la Ceftriaxona Inyección, y puede variar en severidad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede causar la proliferación del C. difficile.

El C. difficile produce toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de C. difficile productoras de hipertoxicidad ocasionan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se deberá considerar DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere de una minuciosa historia clínica médica, ya que se ha informado que la DACD puede ocurrir incluso después que han pasado más de 2 meses desde la administración de los agentes antibacterianos.





Si se sospecha o se confirma la DACD, podría ser necesario suspender el uso del medicamento antibacteriano en curso no dirigido contra el *C. difficile*. Deberá adoptarse el correspondiente manejo de fluidos y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento del *C. difficile* con medicamento antibacteriano y evaluación quirúrgica cuando estén clínicamente indicados.

Anemia hemolítica

Se ha observado anemia hemolítica inmunomediada en pacientes que recibían antibacterianos de la clase de las cefalosporinas, incluyendo ceftriaxona. Se han documentado casos severos de anemia hemolítica, incluyendo muertes, durante el tratamiento tanto de adultos como de niños. Si un paciente desarrolla una anemia mientras está recibiendo tratamiento con ceftriaxona, deberá considerarse el diagnóstico de anemia asociada a cefalosporinas y suspender la administración de ceftriaxona hasta que se determine la etiología.

Precauciones

Generales

Es improbable que la prescripción de Ceftriaxona Inyección en ausencia de una infección bacteriana demostrada o con sospechas fundadas o de una indicación profiláctica, proporcione algún beneficio al paciente, aumentando además el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Aunque se han observado elevaciones temporales del BUN y de la creatinina sérica, en las dosis recomendadas, el potencial nefrotóxico de la ceftriaxona es similar al de otras cefalosporinas.

La ceftriaxona es excretada por vía biliar y renal. Por consiguiente, los pacientes con falla renal normalmente no requieren ajustes en la dosis cuando se administran las dosis habituales de Ceftriaxona Inyección.

Los ajustes de la dosis no deberían ser necesarios en pacientes con disfunción hepática; sin embargo, en pacientes con disfunción hepática y enfermedad renal significativa, se debe tener cuidado y la dosis de Ceftriaxona Inyección no debería exceder los 2 g diarios.

En raras ocasiones se han producido alteraciones en los tiempos de protrombina en pacientes tratados con ceftriaxona. Los pacientes con deterioro en la síntesis de la vitamina K o depósitos bajos de vitamina K (p.ej., enfermedad hepática crónica y desnutrición) pueden requerir el monitoreo del tiempo de protrombina durante el tratamiento con Ceftriaxona Inyección. La administración de vitamina K (10 mg semanales) puede ser necesaria si el tiempo de protrombina se prolonga antes o durante el tratamiento.





El uso prolongado de Ceftriaxona Inyección puede producir una proliferación de organismos no susceptibles. Es esencial una cuidadosa observación del paciente. En el caso de que se produzca una superinfección durante el tratamiento, deberán tomarse las correspondientes medidas.

La Ceftriaxona Inyección debería prescribirse con precaución en individuos con un historial de enfermedad gastrointestinal, en especial colitis.

Se han documentado anomalías ecográficas en la vesícula de pacientes tratados con ceftriaxona; algunos de estos pacientes también tenían síntomas de la enfermedad de la vesícula. Estas anomalías aparecen en la ecografía como un eco sin sombra acústica que sugiere lodo o como un eco con sombra acústica que puede ser interpretada erróneamente como cálculos biliares. Se ha determinado que la naturaleza química del material detectado en la ecografía es predominantemente sal cálcica de ceftriaxona. La condición parece ser temporal y reversible con la suspensión de la ceftriaxona y la institución de un manejo conservador. Por consiguiente, la Ceftriaxona Inyección deberá suspenderse en pacientes que desarrollen signos y síntomas que sugieran una enfermedad vesicular y/o de los hallazgos ecográficos descritos anteriormente.

En raros casos se ha documentado pancreatitis, posiblemente secundaria a obstrucción biliar, en pacientes tratados con ceftriaxona.

La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de estasis biliar y lodo biliar (un tratamiento importante previo, enfermedad severa, nutrición parenteral total). No puede descartarse el papel que como cofactor desempeñan los sedimentos biliares relacionados con la ceftriaxona.

Información para pacientes

Se debe informar a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, incluyendo la Ceftriaxona Inyección sólo deben emplearse para tratar infecciones bacterianas, pues no sirven para tratar infecciones virales (p.ej., el resfriado común). Cuando se prescribe la Ceftriaxona Inyección para tratar una infección bacteriana, se les debe indicar a los pacientes que sigan estrictamente las instrucciones, a pesar de que con frecuencia se sentirán mejor al poco tiempo de iniciar el tratamiento. Omitir dosis o no completar el curso completo del tratamiento, puede (1) reducir la eficacia del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que la bacteria desarrolle resistencia y no pueda tratarse con Ceftriaxona Inyección u otros medicamentos antibacterianos en el futuro.





La diarrea es un problema frecuente causado por los antibióticos, la cual suele terminar tras suspender la administración del antibiótico. En ocasiones, después de haber iniciado el tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden presentar heces acuosas o sueltas (con o sin calambres estomacales y fiebre) incluso hasta dos meses después de haber recibido la última dosis del medicamento antibiótico. Si esto ocurre, informe a los pacientes de que se comuniquen con un médico lo antes posible.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

Considerando la duración máxima del tratamiento y la clase del compuesto, no se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceftriaxona en animales. La duración máxima de los estudios de toxicidad animal fue de 6 meses.

Mutagénesis

Las pruebas de toxicología clínica incluyeron la prueba de Ames test, una prueba de micronúcleos y una prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos cultivados in vitro con ceftriaxona. La ceftriaxona no mostró potencial de actividad mutagénica en estos estudios.

Alteración de la fertilidad

La ceftriaxona no produjo alteración de la fertilidad al ser administrada por vía intravenosa a ratas en dosis diarias hasta de 586 mg/kg/día, aproximadamente 20 veces la dosis clínica recomendada de 2 g/día.

Embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo categoría B.

Se han realizado estudios reproductivos en ratones y ratas en dosis hasta de 20 veces la dosis humana habitual sin que hubiera evidencia de embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenicidad. En primates, no se demostró embriotoxicidad ni teratogenicidad en dosis de aproximadamente el triple de la dosis humana.

No obstante, no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductivos en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento únicamente debería administrarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Efectos no teratogénicos

En ratas, en los estudios del Segmento I (fertilidad y reproducción general) y Segmento III (perinatal y postnatal) con ceftriaxona administrada por vía intravenosa, no se apreciaron efectos adversos sobre diversos parámetros



reproductivos durante la gestación y la lactancia, incluyendo crecimiento postnatal, comportamiento funcional y capacidad reproductiva de la descendencia, en dosis de 586 mg/kg/día o menores.

Madres lactantes

La ceftriaxona se excreta en la leche materna a bajas concentraciones. Se debe ejercer precaución al administrar Ceftriaxona Inyección a una mujer en periodo de lactancia.

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ceftriaxona Inyección en neonatos, lactantes y pacientes pediátricos. Los estudios in vitro han demostrado que la ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, puede desplazar la bilirrubina de la albúmina sérica. La Ceftriaxona Inyección no debe administrarse a neonatos con hiperbilirrubinemia, en especial los prematuros.

Uso geriátrico

De la cantidad total de sujetos que participaron en los estudios clínicos de ceftriaxona, el 32% tenía 60 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica documentada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

Los parámetros farmacocinéticos de ceftriaxona sólo se alteraron mínimamente en los pacientes geriátricos comparados con los sujetos, no siendo necesario realizar ajustes en la dosis para pacientes geriátricos con dosis de ceftriaxona de hasta 2 g por día.

Reacciones adversas:

La ceftriaxona es bien tolerada en general. Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en ensayos clínicos, las cuales fueron consideradas como relacionadas con el tratamiento con ceftriaxona o con etiología desconocida:

Reacciones locales — dolor, induración y sensibilidad fueron el 1% total. Se documentó flebitis en <1% tras la administración intravenosa.

Hipersensibilidad — erupción cutánea (1,7%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron prurito, fiebre o escalofríos.

Hematológicas — eosinofilia (6%), trombocitosis (5.1%) y leucopenia (2.1%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron anemia, anemia hemolítica,





neutropenia, linfopenia, trombocitopenia y prolongación del tiempo de protrombina.

Gastrointestinales — diarrea (2,7%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron náusea o vómito, y disgeusia. Se puede producir la aparición de síntomas de colitis pseudomembranosa tanto durante como después de un tratamiento antibacteriano.

Hepáticas — elevaciones de la SGOT (3,1%) o de la SGPT (3,3%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron elevación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina.

Renales — elevaciones del BUN (1,2%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron las elevaciones de la creatinina y la presencia de cilindros en la orina.

Sistema nervioso central — se ha documentado dolor de cabeza y mareo ocasionalmente (<1%).

GENITOURINARIAS: se ha documentado moniliasis o vaginitis ocasionalmente (<1%).

DIVERSAS — se ha documentado diaforesis y rubor ocasionalmente (<1%).

Otras reacciones adversas raramente observadas (<0,1%) incluyen dolor abdominal, agranulocitosis, neumonitis alérgica, anafilaxis, basofilia, litiasis biliar, broncoespasmo, colitis, dispepsia, epistaxis, flatulencia, barro biliar, glicosuria, hematuria, ictericia, leucocitosis, linfocitosis, monocitosis, nefrolitiasis, palpitations, disminución del tiempo de protrombina, sedimentos renales, convulsiones y enfermedad del suero.

Experiencia posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas documentadas durante los ensayos clínicos, las siguientes experiencias adversas han sido documentadas durante la práctica clínica en pacientes tratados con ceftriaxona. En general, no se dispone de datos suficientes como para estimar su incidencia o establecer la causalidad. Se ha documentado un pequeño número de casos con desenlace fatal en los que la necropsia descubrió un material cristalino en pulmones y riñones de neonatos a quienes se les administraba ceftriaxona y líquidos que contenían calcio. En algunos de estos casos se usó la misma línea de infusión intravenosa para la ceftriaxona y los fluidos con calcio, observándose un precipitado en la línea de infusión intravenosa de algunos. Se ha documentado al menos la muerte de un neonato a quien se le administró ceftriaxona y fluidos





que contenían calcio en distintos puntos temporales y mediante líneas intravenosas diferentes; no se observó material cristalino en la autopsia de este neonato. No se han producido reportes similares en otros pacientes distintos a neonatos.

Gastrointestinales: estomatitis y glositis.

Genitourinarias: oliguria.

Dermatológicas: exantema, dermatitis alérgica, urticaria, edema. Al igual que con muchos otros medicamentos, se han documentado casos aislamientos de reacciones adversas cutáneas severas (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell/necrólisis epidérmica tóxica).

Reacciones adversas a la clase de las cefalosporinas

Además de las reacciones adversas citadas anteriormente, que han sido observadas en pacientes tratados con ceftriaxona, se han documentado las siguientes reacciones adversas y alteraciones en pruebas de laboratorio con antibióticos de la clase de las cefalosporinas:

Reacciones adversas

Reacciones alérgicas, fiebre, reacción similar a la enfermedad del suero, disfunción renal, nefropatía tóxica, hiperactividad reversible, hipertoniá, disfunción hepática incluyendo colestasis, anemia aplásica, hemorragia y superinfección.

Alteraciones de pruebas de laboratorio

Prueba de Coombs directa positiva, reacción falsa positiva en prueba de glicosuria y elevación del LDH.

Varias cefalosporinas han sido implicadas en la aparición de convulsiones, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando no se redujo la dosis. Si se producen convulsiones asociadas con el tratamiento farmacológico, deberá suspender la administración del medicamento. Se puede administrar tratamiento anticonvulsivo en caso de que esté clínicamente indicado.

Interacciones:

Interacción con productos que contienen calcio

No se debe diluir la Ceftriaxona Inyección con productos que contengan calcio, como solución de Ringer o solución de Hartmann, ya que pueden producir precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio puede ocurrir también al



mezclar en la misma línea de administración ceftriaxona con soluciones que contienen calcio. La ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio –como la nutrición parenteral- a través de un conector en Y. No obstante, en pacientes distintos a los neonatos, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse de forma secuencial si las líneas de infusión se lavan a fondo entre administraciones con uno de los líquidos compatibles. Estudios in vitro usando plasma de adultos y de la sangre del cordón umbilical de neonatos demostraron que éstos últimos presentaban mayor de riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio.

No se han producido reportes de interacción entre la ceftriaxona y productos orales con calcio.

Alteraciones de pruebas de laboratorio

Prueba de Coombs directa positiva, reacción falsa positiva en prueba de glicosuria y elevación del LDH.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes pediátricos

Para el tratamiento de infecciones de la piel y de la estructura cutánea, la dosis diaria total recomendada es de 50 a 75 mg/kg administrados una vez al día (o divididos en dosis iguales dos veces al día). La dosis diaria total no debería exceder los 2 g.

Para el tratamiento de infecciones variadas graves, diferentes a la meningitis, la dosis diaria total recomendada es de 50 a 75 mg/kg, administrada en dosis fraccionadas cada 12 horas. La dosis diaria total no debería exceder los 2 g.

En el tratamiento de la meningitis se recomienda que la dosis inicial sea de 100 mg/kg (sin superar los 4 g). Por consiguiente, se recomienda una dosis diaria total de 100 mg/kg/día (sin superar los 4 g diarios). La dosis diaria puede administrarse una vez al día (o dividirse en dosis iguales cada 12 horas). La duración habitual del tratamiento oscila entre 7 y 14 días.

Neonatos

Los neonatos con hiperbilirrubinemia, en especial los prematuros, no deben ser tratados con Ceftriaxona Inyección.





La ceftriaxona está contraindicada en neonatos que requieran (o que se prevé que requieran) tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio como la nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de sal cálcica de ceftriaxona.

Adultos

La dosis diaria habitual en adultos es de 1 a 2 g administrados una vez al día (o divididos en dosis iguales dos veces al día), dependiendo del tipo y gravedad de la infección. Para infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* (resistente a la meticilina o SARM), la dosis diaria recomendada es de 2 a 4 g, con el fin de lograr un objetivo >90%. La dosis diaria total no debería exceder los 4 g.

Si el presunto patógeno es *Chlamydia trachomatis*, deberá agregarse el correspondiente tratamiento anti Clamidia, puesto que la ceftriaxona sódica no tiene efecto contra este organismo.

En el uso preoperatorio (profilaxis quirúrgica), se recomienda una única dosis de 1 g administrada por vía intravenosa de media hora a 2 horas antes de la cirugía.

Por lo general, el tratamiento con Ceftriaxona Inyección debe proseguirse durante un mínimo de 2 días después que hayan desaparecido los signos y síntomas de infección. La duración habitual del tratamiento oscila entre 4 y 14 días; en infecciones complicadas, puede ser necesario un tratamiento más largo.

Al tratar infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes*, el tratamiento debe mantenerse durante 10 días como mínimo.

No es necesario realizar ajustes de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.1.1.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan al presente concepto.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la





periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.2 CEFEPIMA INYECCIÓN

Expediente : 20139140
Radicado : 2017190765 / 20181147424
Fecha : 24/07/2018
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución contienen Cefepima clorhidrato equivalente a Cefepima 2 g (20 mg/ mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable (Liofilizado)

Indicaciones:

Cefepima Inyección es un antibacteriano cefalosporínico indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados:

Neumonía

Cefepima Inyección está indicada para la neumonía (moderada a severa) causada por *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo casos asociados con bacteriemia concurrente, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* o especies de *Enterobacter*.

Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril

Cefepima Inyección como monoterapia está indicada para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril. En pacientes con alto riesgo de infección (incluyendo pacientes con un historial de trasplante reciente de médula ósea, con hipotensión en la consulta, con neoplasia hematológica subyacente, o con neutropenia prolongada o severa), puede no ser adecuada la monoterapia antimicrobiana. No se dispone de datos suficientes que avalen la eficacia de la monoterapia con cefepima en dichos pacientes.

Infecciones de las vías urinarias, complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis)

Cefepima Inyección está indicada para infecciones de las vías urinarias, complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis), causadas por *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* cuando la infección es severa; o causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Proteus mirabilis*, cuando la infección es leve a moderada, incluyendo casos asociados con bacteriemia concurrente con estos microorganismos.





Infecciones de la piel y de la estructura cutánea no complicadas

Cefepima Inyección está indicada para infecciones de la piel y de la estructura cutánea no complicadas causadas por *Staphylococcus aureus* (sólo cepas susceptibles a la meticilina) o *Streptococcus pyogenes*.

Infecciones intraabdominales complicadas

Cefepima Inyección está indicada para infecciones intraabdominales complicadas (usada en combinación con metronidazol) causadas por *Escherichia coli*, estreptococos del grupo viridans, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Enterobacter* o *Bacteroides fragilis*.

Contraindicaciones:

Cefepima Inyección está contraindicada en pacientes que han demostrado reacción de hipersensibilidad inmediata a la cefepima o a antibióticos de la clase cefalosporínicos, penicilinas y otros antibióticos betalactámicos.

Las soluciones que contienen dextrosa pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a productos del maíz.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento con Cefepima Inyección, se debe investigar cuidadosamente si el paciente ha presentado previamente reacciones inmediatas de hipersensibilidad a la cefepima, cefalosporinas, penicilinas u otros betalactámicos. En el caso de que se administre este producto a pacientes sensibles a la penicilina, mantener supervisión clínica ya que se ha documentado hipersensibilidad cruzada con medicamentos antibacterianos betalactámicos y puede producirse en hasta el 10% de los pacientes con historial de alergia a la penicilina. En el caso de que se produzca una reacción alérgica con Cefepima Inyección, suspender el tratamiento y adoptar las medidas de apoyo apropiadas.

Neurotoxicidad

Se han documentado las siguientes reacciones adversas serias, incluyendo casos que amenazaron la vida o fatales: encefalopatía (alteración de la conciencia, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), afasia, mioclonos, convulsiones y estado epiléptico no convulsivo [véase Reacciones adversas].

La mayoría de los casos se produjo en pacientes con insuficiencia renal a quienes no se les realizó un ajuste adecuado de la dosis. Sin embargo, se han producido algunos casos de neurotoxicidad en pacientes a quienes se les ajustó adecuadamente la dosis de acuerdo a su grado de insuficiencia renal.





En la mayoría de los casos, los síntomas de neurotoxicidad fueron reversibles y se resolvieron tras suspender la administración de cefepima y/o después de la hemodiálisis. En caso de que se produzca neurotoxicidad asociada con cefepima, suspender la administración de cefepima y adoptar las medidas de apoyo apropiadas.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha documentado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la cefazolina, y puede variar en severidad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede causar la proliferación del *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxicidad ocasionan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se deberá considerar DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere de una minuciosa historia clínica médica, ya que se ha informado que la DACD puede ocurrir incluso después que han pasado más de 2 meses desde la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la DACD, podría ser necesario suspender el uso del medicamento antibacteriano en curso no dirigido contra el *C. difficile*. Deberá adoptarse el correspondiente manejo de fluidos y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento del *C. difficile* con medicamento antibacteriano y evaluación quirúrgica cuando estén clínicamente indicados.

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Es improbable que la prescripción de cefepima en ausencia de una presunta o probada infección bacteriana o para una indicación profiláctica redunde en algún beneficio al paciente, aumentando el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

Como ocurre con otros antimicrobianos, el uso prolongado de cefepima puede dar lugar a un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles. Es fundamental la constante evaluación del estado del paciente. En caso de que se produzca una superinfección durante el tratamiento, deberán adoptarse las medidas adecuadas.

Interacciones farmacológicas y con pruebas de laboratorio

Glucosa en la orina

La administración de cefepima puede producir una reacción positiva falsa de glucosuria cuando se emplean algunos métodos (p.ej., tabletas CLINITEST).





Prueba de Coombs

Se han documentado pruebas de Coombs directas positivas durante el tratamiento con cefepima. En pacientes que desarrollen anemia hemolítica, suspender la administración del tratamiento e iniciar la terapia adecuada. Se pueden observar pruebas de Coombs positivas en neonatos cuyas madres recibieron medicamentos antibacterianos cefalosporínicos antes del parto.

Tiempo de protrombina

Muchas cefalosporinas, incluyendo cefepima, han sido asociadas con una caída de la actividad de la protrombina. Entre aquellos en riesgo están las personas con insuficiencia hepática o renal o con un deficiente estado nutricional, así como pacientes a quienes se les administre un curso prolongado de terapia antimicrobiana. Deberá monitorearse el tiempo de protrombina en los pacientes en riesgo y administrar vitamina K exógena según se indique.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas son tratadas en otras secciones del formato de presentación:

- Reacciones de hipersensibilidad
- Neurotoxicidad
- Diarrea asociada con *Clostridium difficile*

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En los ensayos clínicos que emplearon dosis múltiples de cefepima, 4137 pacientes fueron tratados con las dosis recomendadas de cefepima (500 mg a 2 g por vía intravenosa cada 12 horas). Si bien no se produjeron muertes ni incapacidades permanentes relacionadas con la toxicidad del medicamento, sesenta y cuatro (1,5%) pacientes suspendieron la medicación debido a reacciones adversas. Treinta y tres (51%) de estos 64 pacientes que suspendieron el tratamiento lo hicieron por erupción cutánea. El porcentaje de pacientes tratados con cefepima que suspendió el medicamento del estudio debido a reacciones adversas relacionadas con el medicamento fue similar con dosis de 500 mg, de 1 g y de 2 g cada 12 horas (0,8%, 1,1%, y 2% respectivamente). No obstante, la incidencia de suspensiones debidas a erupción aumentó con dosis superiores a la recomendada.





Las siguientes reacciones adversas (Ver Tabla siguiente) fueron identificadas en los ensayos clínicos realizados en Norteamérica (n=3125 pacientes tratados con cefepima).

Tabla: Reacciones adversas en ensayos clínicos con regímenes de dosis múltiples de cefepima en Norteamérica

INCIDENCIA IGUAL O SUPERIOR AL 1%	Reacciones adversas locales (3%), incluyendo flebitis (1,3%), dolor y/o inflamación (0,6%)* y erupción cutánea (1,1%)
INCIDENCIA INFERIOR AL 1% PERO SUPERIOR AL 0,1%	Colitis (incluyendo colitis pseudomembranosa), diarrea, eritema, fiebre, dolor de cabeza, náusea, moniliasis oral, prurito, urticaria, vaginitis, vómito y anemia

* Reacciones locales, con independencia de su relación con cefepima en aquellos pacientes a quienes se les administró infusión intravenosa (n=3048).

En la dosis más alta de 2 g cada 8 horas, la incidencia de reacciones adversas fue más elevada entre los 795 pacientes a quienes se les administró esta dosis de cefepima. Consistieron en erupción cutánea (4%), diarrea (3%), náusea (2%), vómito (1%), prurito (1%), fiebre (1%) y dolor de cabeza (1%).

Los siguientes cambios adversos en pruebas de laboratorio (Tabla siguiente) con cefepima fueron observados durante ensayos clínicos realizados en Norteamérica.

Tabla: Cambios adversos en pruebas de laboratorio en ensayos clínicos con regímenes de dosis múltiples de cefepima en Norteamérica

INCIDENCIA IGUAL O SUPERIOR AL 1%	Prueba de Coombs positiva (sin hemólisis) (16,2%), disminución del fósforo (2,8%); aumento de la alanina transaminasa (ALT) (2,8%), aspartato transaminasa (AST) (2,4%), eosinófilos (1.7%); TPT anormal (1,6%) y tiempo de protrombina (TP) anormal (1,4%)
INCIDENCIA INFERIOR AL 1% PERO SUPERIOR AL 0,1%	Aumento de la fosfatasa alcalina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), calcio, creatinina, fósforo, potasio, bilirrubina total; disminución del calcio*, hematocrito, neutrófilos, plaquetas y glóbulos blancos.

* La hipocalcemia fue más común entre los pacientes ancianos. No se





documentaron las consecuencias clínicas de los cambios del calcio ni del fósforo.

En los ensayos clínicos de pacientes pediátricos se observó un perfil de seguridad similar.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de la Cefepima Inyección. Puesto que estas reacciones son documentadas de forma voluntaria en una población de tamaño variable, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Además de las reacciones adversas documentadas durante los ensayos clínicos realizados en Norteamérica con cefepima, se han documentado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización a nivel global.

Se ha documentado encefalopatía (alteración de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), afasia, mioclono, convulsiones y estado epiléptico no convulsivo.

Se ha documentado anafilaxis, incluyendo shock anafiláctico, leucopenia temporal, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia.

Reacciones adversas a la clase cefalosporinas

Además de las reacciones adversas citadas anteriormente, que han sido observadas en pacientes tratados con cefepima, se han documentado las siguientes reacciones adversas y alteraciones en pruebas de laboratorio con medicamentos antibacterianos de la clase de las cefalosporinas: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, insuficiencia renal, nefropatía tóxica, anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia, insuficiencia hepática incluyendo colestasis; y pancitopenia.

Interacciones:

Interacciones farmacológicas y con pruebas de laboratorio

Glucosa en la orina

La administración de cefepima puede producir una reacción positiva falsa de glucosuria cuando se emplean algunos métodos (p.ej., tabletas CLINITEST).

Se recomienda el uso de pruebas basadas en las reacciones de la enzima glucosa oxidasa.





Prueba de Coombs

Se han documentado pruebas de Coombs directas positivas durante el tratamiento con cefepima. En pacientes que desarrollen anemia hemolítica, suspender la administración del tratamiento e iniciar la terapia adecuada. Se pueden observar pruebas de Coombs positivas en neonatos cuyas madres recibieron medicamentos antibacterianos cefalosporínicos antes del parto.

Tiempo de protrombina

Muchas cefalosporinas, incluyendo cefepima, han sido asociadas con una caída de la actividad de la protrombina. Entre aquéllos en riesgo están las personas con insuficiencia hepática o renal o con un deficiente estado nutricional, así como pacientes a quienes se les administre un curso prolongado de terapia antimicrobiana. Deberá monitorearse el tiempo de protrombina en los pacientes en riesgo y administrar vitamina K exógena según se indique.

Aminoglucósidos

Deberá monitorearse cuidadosamente la función renal si se administran altas dosis de aminoglucósidos con la Cefepima Inyección debido al incremento del potencial de nefrotoxicidad y ototoxicidad de los antibióticos aminoglucósidos.

Diuréticos

Se ha documentado nefrotoxicidad después de la administración simultánea de otras cefalosporinas con diuréticos como la furosemida.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología en adultos

Las dosis recomendadas en adultos y las vías de administración se presentan en la tabla siguiente para pacientes con un aclaramiento de creatinina mayor de 60 mL/min. Administrar Cefepima Inyección por vía intravenosa (IV) durante aproximadamente 30 minutos.e

Tabla: Esquema de dosificación recomendado para Cefepima Inyección de en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina (ACr) mayor de 60 mL/min

Lugar y tipo de infección	Dosis	Frecuencia	Duración (días)
Adultos			
Neumonía moderada a	1-2 g IV	Cada 8-12 horas	10





severa debida a S. pneumoniae, P. aeruginosa*, K. pneumoniae o especies de Enterobacter				
Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril [véase Indicaciones y uso y Estudios clínicos]	2 g IV	Cada 8 horas	8	7†
Infecciones leves a moderadas de las vías urinarias, complicadas o no complicadas, incluyendo pielonefritis, debidas a E. coli, K. pneumoniae o P. mirabilis	0,5-1 g IV	Cada 12 horas	12	7-10
Infecciones severas de las vías urinarias, complicadas o no complicadas, incluyendo pielonefritis, debidas a E. coli o K. pneumoniae	2 g IV	Cada 12 horas	12	10
Infecciones moderadas a severas de la piel y de la estructura cutánea no complicadas debidas a S. aureus o S. pyogenes	2 g IV	Cada 12 horas	12	10
Infecciones intraabdominales complicadas (usada en combinación con metronidazol) causadas por E. coli, estreptococos del grupo viridans, P. aeruginosa*, K. pneumoniae, especies de Enterobacter o B. fragilis [véase Estudios clínicos]	2 g IV	Cada 8-12 horas	8-12	7-10

* Con Pseudomonas aeruginosa, usar 2 g IV cada 8 horas

† O hasta la resolución de la neutropenia. En pacientes que estén afebriles pero permanecen neutropénicos durante más de 7 días, deberá reevaluarse frecuentemente la necesidad de continuar con el tratamiento antimicrobiano.

Pacientes pediátricos (2 meses a 16 años)





En pacientes pediátricos la dosis máxima no deberá exceder la dosis recomendada en adultos. La dosis habitual recomendada en pacientes pediátricos de hasta 40 kg de peso para las duraciones mencionadas anteriormente con los adultos es:

- 50 mg por kg por dosis, administrados cada 12 horas para infecciones de las vías urinarias, complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis), infecciones de la piel y de la estructura cutánea no complicadas y neumonía (véase abajo).
- Para la neumonía moderada a severa debida a P. aeruginosa, administrar 50 mg por kg por dosis, cada 8 horas.
- 50 mg por kg por dosis, cada 8 horas para pacientes con neutropenia febril.

Cefepima Inyección en envase GALAXY sólo debe utilizarse con pacientes pediátricos que requieran la dosis completa de 2 gramos y no cualquier fracción de la misma.

Ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Pacientes adultos

En pacientes con un aclaramiento de creatinina menor o igual a 60 mL/min deberá ajustarse la dosis de Cefepima Inyección para compensar la menor proporción de eliminación renal. La dosis inicial recomendada de Cefepima Inyección en estos pacientes debería ser la misma que la de los pacientes con un ACr mayor de 60 mL/min, excepto en pacientes que reciben hemodiálisis. En la Tabla 2 se presentan las dosis recomendadas de la Cefepima Inyección en pacientes con insuficiencia renal.

Cuando solamente se disponga de la creatinina sérica, se puede emplear la siguiente fórmula (ecuación de Cockcroft y Gault)¹ para calcular el aclaramiento de creatinina. La creatinina sérica debería representar un estado constante de la función renal:

$$\begin{array}{l} \text{Hombres:} \\ \text{Aclaramiento} \quad \text{de} \\ \text{creatinina (mL/min)} \end{array} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Mujeres: 0,85 x valor anterior

Tabla: Esquema de dosificación recomendado para Cefepima Inyección en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina (ACr) menor o igual 60 mL/min





Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Esquema de mantenimiento recomendado			
Más de 60	500 mg cada 12 horas	1 g cada 12 horas	2 g cada 12 horas	2 g cada 8 horas
30–60	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas	2 g cada 12 horas
11–29	500 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas
Menos de 11	250 mg cada 24 horas	250 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas
Diálisis peritoneal continua ambulatoria, DPCA	500 mg cada 48 horas	1 g cada 48 horas	2 g cada 48 horas	2 g cada 48 horas
Hemodiálisis*	1 g el día 1, luego 500 mg cada 24 horas después			1 g cada 24 horas

* En los días de hemodiálisis Cefepima Inyección debería administrarse tras la hemodiálisis. Siempre que sea posible, la inyección de cefepima debería administrarse a la misma hora cada día.

En pacientes que reciben diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), Cefepima Inyección puede administrarse en las dosis recomendadas con un intervalo de 48 horas.

En pacientes que reciben hemodiálisis, aproximadamente el 68% de la cantidad total de cefepima presente en el organismo al inicio de la diálisis será eliminado durante una sesión de diálisis de 3 horas. La dosis de Cefepima Inyección para pacientes en hemodiálisis es de 1 g el día 1, seguido por 500 mg cada 24 horas para el tratamiento de todas las infecciones excepto la neutropenia febril, que es de 1 g cada 24 horas. Cefepima Inyección debe administrarse a la misma hora cada día, una vez finalizado el tratamiento en los días de hemodiálisis.

Pacientes pediátricos

No se dispone de datos de pacientes pediátricos con deterioro de la función renal; no obstante, dado que las propiedades farmacocinéticas de la cefepima son similares para pacientes pediátricos y adultos [véase Farmacología clínica], para los pacientes pediátricos se recomiendan cambios en el régimen de dosis proporcionales a los realizados en los adultos (véanse las tablas anteriores).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018006419 emitido mediante Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.5.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.





- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017190765
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017190765

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada 100 mL de solución contienen Cefepima clorhidrato equivalente a Cefepima 2 g (20 mg/ mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable (Liofilizado)

Indicaciones:

Cefepima Inyección es un antibacteriano cefalosporínico indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados:

Neumonía

Cefepima Inyección está indicada para la neumonía (moderada a severa) causada por *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo casos asociados con bacteriemia concurrente, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* o especies de *Enterobacter*.

Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril

Cefepima Inyección como monoterapia está indicada para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril. En pacientes con alto riesgo de infección (incluyendo pacientes con un historial de trasplante reciente de médula ósea, con hipotensión en la consulta, con neoplasia hematológica subyacente, o con neutropenia prolongada o severa), puede no ser adecuada la monoterapia antimicrobiana. No se dispone de datos suficientes que avalen la eficacia de la monoterapia con cefepima en dichos pacientes.

Infecciones de las vías urinarias, complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis)

Cefepima Inyección está indicada para infecciones de las vías urinarias, complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis), causadas por *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* cuando la infección es severa; o causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Proteus mirabilis*,





cuando la infección es leve a moderada, incluyendo casos asociados con bacteriemia concurrente con estos microorganismos.

Infecciones de la piel y de la estructura cutánea no complicadas

Cefepima Inyección está indicada para infecciones de la piel y de la estructura cutánea no complicadas causadas por *Staphylococcus aureus* (sólo cepas susceptibles a la meticilina) o *Streptococcus pyogenes*.

Infecciones intraabdominales complicadas

Cefepima Inyección está indicada para infecciones intraabdominales complicadas (usada en combinación con metronidazol) causadas por *Escherichia coli*, estreptococos del grupo viridans, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Enterobacter* o *Bacteroides fragilis*.

Contraindicaciones:

Cefepima Inyección está contraindicada en pacientes que han demostrado reacción de hipersensibilidad inmediata a la cefepima o a antibióticos de la clase cefalosporínicos, penicilinas y otros antibióticos betalactámicos.

Las soluciones que contienen dextrosa pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a productos del maíz.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento con Cefepima Inyección, se debe investigar cuidadosamente si el paciente ha presentado previamente reacciones inmediatas de hipersensibilidad a la cefepima, cefalosporinas, penicilinas u otros betalactámicos. En el caso de que se administre este producto a pacientes sensibles a la penicilina, mantener supervisión clínica ya que se ha documentado hipersensibilidad cruzada con medicamentos antibacterianos betalactámicos y puede producirse en hasta el 10% de los pacientes con historial de alergia a la penicilina. En el caso de que se produzca una reacción alérgica con Cefepima Inyección, suspender el tratamiento y adoptar las medidas de apoyo apropiadas.

Neurotoxicidad

Se han documentado las siguientes reacciones adversas serias, incluyendo casos que amenazaron la vida o fatales: encefalopatía (alteración de la conciencia, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), afasia, mioclonos, convulsiones y estado epiléptico no convulsivo.

La mayoría de los casos se produjo en pacientes con insuficiencia renal a quienes no se les realizó un ajuste adecuado de la dosis. Sin embargo, se han





producido algunos casos de neurotoxicidad en pacientes a quienes se les ajustó adecuadamente la dosis de acuerdo a su grado de insuficiencia renal.

En la mayoría de los casos, los síntomas de neurotoxicidad fueron reversibles y se resolvieron tras suspender la administración de cefepima y/o después de la hemodiálisis. En caso de que se produzca neurotoxicidad asociada con cefepima, suspender la administración de cefepima y adoptar las medidas de apoyo apropiadas.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha documentado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la cefazolina, y puede variar en severidad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede causar la proliferación del *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxicidad ocasionan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se deberá considerar DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere de una minuciosa historia clínica médica, ya que se ha informado que la DACD puede ocurrir incluso después que han pasado más de 2 meses desde la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la DACD, podría ser necesario suspender el uso del medicamento antibacteriano en curso no dirigido contra el *C. difficile*. Deberá adoptarse el correspondiente manejo de fluidos y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento del *C. difficile* con medicamento antibacteriano y evaluación quirúrgica cuando estén clínicamente indicados.

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Es improbable que la prescripción de cefepima en ausencia de una presunta o probada infección bacteriana o para una indicación profiláctica redunde en algún beneficio al paciente, aumentando el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

Como ocurre con otros antimicrobianos, el uso prolongado de cefepima puede dar lugar a un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles. Es fundamental la constante evaluación del estado del paciente. En caso de que se produzca una superinfección durante el tratamiento, deberán adoptarse las medidas adecuadas.





Interacciones farmacológicas y con pruebas de laboratorio

Glucosa en la orina

La administración de cefepima puede producir una reacción positiva falsa de glucosuria cuando se emplean algunos métodos (p.ej., tabletas CLINITEST).

Prueba de Coombs

Se han documentado pruebas de Coombs directas positivas durante el tratamiento con cefepima. En pacientes que desarrollen anemia hemolítica, suspender la administración del tratamiento e iniciar la terapia adecuada. Se pueden observar pruebas de Coombs positivas en neonatos cuyas madres recibieron medicamentos antibacterianos cefalosporínicos antes del parto.

Tiempo de protrombina

Muchas cefalosporinas, incluyendo cefepima, han sido asociadas con una caída de la actividad de la protrombina. Entre aquellos en riesgo están las personas con insuficiencia hepática o renal o con un deficiente estado nutricional, así como pacientes a quienes se les administre un curso prolongado de terapia antimicrobiana. Deberá monitorearse el tiempo de protrombina en los pacientes en riesgo y administrar vitamina K exógena según se indique.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas son tratadas en otras secciones del formato de presentación:

- Reacciones de hipersensibilidad
- Neurotoxicidad
- Diarrea asociada con *Clostridium difficile*

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En los ensayos clínicos que emplearon dosis múltiples de cefepima, 4137 pacientes fueron tratados con las dosis recomendadas de cefepima (500 mg a 2 g por vía intravenosa cada 12 horas). Si bien no se produjeron muertes ni incapacidades permanentes relacionadas con la toxicidad del medicamento, sesenta y cuatro (1,5%) pacientes suspendieron la medicación debido a reacciones adversas. Treinta y tres (51%) de estos 64 pacientes que suspendieron el tratamiento lo hicieron por erupción cutánea. El porcentaje

Página 86 de 332

Acta No. 29 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

de pacientes tratados con cefepima que suspendió el medicamento del estudio debido a reacciones adversas relacionadas con el medicamento fue similar con dosis de 500 mg, de 1 g y de 2 g cada 12 horas (0,8%, 1,1%, y 2% respectivamente). No obstante, la incidencia de suspensiones debidas a erupción aumentó con dosis superiores a la recomendada.

Las siguientes reacciones adversas (Ver Tabla siguiente) fueron identificadas en los ensayos clínicos realizados en Norteamérica (n=3125 pacientes tratados con cefepima).

Tabla: Reacciones adversas en ensayos clínicos con regímenes de dosis múltiples de cefepima en Norteamérica

INCIDENCIA IGUAL O SUPERIOR AL 1%	Reacciones adversas locales (3%), incluyendo flebitis (1,3%), dolor y/o inflamación (0,6%)* y erupción cutánea (1,1%)
INCIDENCIA INFERIOR AL 1% PERO SUPERIOR AL 0,1%	Colitis (incluyendo colitis pseudomembranosa), diarrea, eritema, fiebre, dolor de cabeza, náusea, moniliasis oral, prurito, urticaria, vaginitis, vómito y anemia

* Reacciones locales, con independencia de su relación con cefepima en aquellos pacientes a quienes se les administró infusión intravenosa (n=3048).

En la dosis más alta de 2 g cada 8 horas, la incidencia de reacciones adversas fue más elevada entre los 795 pacientes a quienes se les administró esta dosis de cefepima. Consistieron en erupción cutánea (4%), diarrea (3%), náusea (2%), vómito (1%), prurito (1%), fiebre (1%) y dolor de cabeza (1%).

Los siguientes cambios adversos en pruebas de laboratorio (Tabla siguiente) con cefepima fueron observados durante ensayos clínicos realizados en Norteamérica.

Tabla: Cambios adversos en pruebas de laboratorio en ensayos clínicos con regímenes de dosis múltiples de cefepima en Norteamérica

INCIDENCIA IGUAL O SUPERIOR AL 1%	Prueba de Coombs positiva (sin hemólisis) (16,2%), disminución del fósforo (2,8%); aumento de la alanina transaminasa (ALT) (2,8%), aspartato transaminasa (AST) (2,4%), eosinófilos (1.7%); TPT
-----------------------------------	--



	anormal (1,6%) y tiempo de protrombina (TP) anormal (1,4%)
INCIDENCIA INFERIOR AL 1% PERO SUPERIOR AL 0,1%	Aumento de la fosfatasa alcalina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), calcio, creatinina, fósforo, potasio, bilirrubina total; disminución del calcio*, hematocrito, neutrófilos, plaquetas y glóbulos blancos.

* La hipocalcemia fue más común entre los pacientes ancianos. No se documentaron las consecuencias clínicas de los cambios del calcio ni del fósforo.

En los ensayos clínicos de pacientes pediátricos se observó un perfil de seguridad similar.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de la Cefepima Inyección. Puesto que estas reacciones son documentadas de forma voluntaria en una población de tamaño variable, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Además de las reacciones adversas documentadas durante los ensayos clínicos realizados en Norteamérica con cefepima, se han documentado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización a nivel global.

Se ha documentado encefalopatía (alteración de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), afasia, mioclono, convulsiones y estado epiléptico no convulsivo.

Se ha documentado anafilaxis, incluyendo shock anafiláctico, leucopenia temporal, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia.

Reacciones adversas a la clase cefalosporinas

Además de las reacciones adversas citadas anteriormente, que han sido observadas en pacientes tratados con cefepima, se han documentado las siguientes reacciones adversas y alteraciones en pruebas de laboratorio con medicamentos antibacterianos de la clase de las cefalosporinas: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica,





insuficiencia renal, nefropatía tóxica, anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia, insuficiencia hepática incluyendo colestasis; y pancitopenia.

Interacciones:

Interacciones farmacológicas y con pruebas de laboratorio

Glucosa en la orina

La administración de cefepima puede producir una reacción positiva falsa de glucosuria cuando se emplean algunos métodos (p.ej., tabletas CLINITEST).

Se recomienda el uso de pruebas basadas en las reacciones de la enzima glucosa oxidasa.

Prueba de Coombs

Se han documentado pruebas de Coombs directas positivas durante el tratamiento con cefepima. En pacientes que desarrollen anemia hemolítica, suspender la administración del tratamiento e iniciar la terapia adecuada. Se pueden observar pruebas de Coombs positivas en neonatos cuyas madres recibieron medicamentos antibacterianos cefalosporínicos antes del parto.

Tiempo de protrombina

Muchas cefalosporinas, incluyendo cefepima, han sido asociadas con una caída de la actividad de la protrombina. Entre aquéllos en riesgo están las personas con insuficiencia hepática o renal o con un deficiente estado nutricional, así como pacientes a quienes se les administre un curso prolongado de terapia antimicrobiana. Deberá monitorearse el tiempo de protrombina en los pacientes en riesgo y administrar vitamina K exógena según se indique.

Aminoglucósidos

Deberá monitorearse cuidadosamente la función renal si se administran altas dosis de aminoglucósidos con la Cefepima Inyección debido al incremento del potencial de nefrotoxicidad y ototoxicidad de los antibióticos aminoglucósidos.

Diuréticos

Se ha documentado nefrotoxicidad después de la administración simultánea de otras cefalosporinas con diuréticos como la furosemida.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología en adultos



Las dosis recomendadas en adultos y las vías de administración se presentan en la tabla siguiente para pacientes con un aclaramiento de creatinina mayor de 60 mL/min. Administrar Cefepima Inyección por vía intravenosa (IV) durante aproximadamente 30 minutos.

Tabla: Esquema de dosificación recomendado para Cefepima Inyección de en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina (ACr) mayor de 60 mL/min

Lugar y tipo de infección	Dosis	Frecuencia	Duración (días)
Adultos			
Neumonía moderada a severa debida a <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> *, <i>K. pneumoniae</i> o especies de Enterobacter	1-2 g IV	Cada 8-12 horas	10
Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril [véase Indicaciones y uso y Estudios clínicos]	2 g IV	Cada 8 horas	7†
Infecciones leves a moderadas de las vías urinarias, complicadas o no complicadas, incluyendo pielonefritis, debidas a <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> o <i>P. mirabilis</i>	0,5-1 g IV	Cada 12 horas	7-10
Infecciones severas de las vías urinarias, complicadas o no complicadas, incluyendo pielonefritis, debidas a <i>E. coli</i> o <i>K. pneumoniae</i>	2 g IV	Cada 12 horas	10
Infecciones moderadas a severas de la piel y de la estructura cutánea no complicadas debidas a <i>S. aureus</i> o <i>S. pyogenes</i>	2 g IV	Cada 12 horas	10
Infecciones intraabdominales complicadas (usada en	2 g IV	Cada 8-12 horas	7-10



combinación con metronidazol) causadas por E. coli, estreptococos del grupo viridans, P. aeruginosa*, K. pneumoniae, especies de Enterobacter o B. fragilis [véase Estudios clínicos]			
---	--	--	--

* Con Pseudomonas aeruginosa, usar 2 g IV cada 8 horas

† O hasta la resolución de la neutropenia. En pacientes que estén afebriles pero permanecen neutropénicos durante más de 7 días, deberá reevaluarse frecuentemente la necesidad de continuar con el tratamiento antimicrobiano.

Pacientes pediátricos (2 meses a 16 años)

En pacientes pediátricos la dosis máxima no deberá exceder la dosis recomendada en adultos. La dosis habitual recomendada en pacientes pediátricos de hasta 40 kg de peso para las duraciones mencionadas anteriormente con los adultos es:

- 50 mg por kg por dosis, administrados cada 12 horas para infecciones de las vías urinarias, complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis), infecciones de la piel y de la estructura cutánea no complicadas y neumonía.
- Para la neumonía moderada a severa debida a P. aeruginosa, administrar 50 mg por kg por dosis, cada 8 horas.
- 50 mg por kg por dosis, cada 8 horas para pacientes con neutropenia febril.

Cefepima Inyección en envase GALAXY sólo debe utilizarse con pacientes pediátricos que requieran la dosis completa de 2 gramos y no cualquier fracción de la misma.

Ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Pacientes adultos

En pacientes con un aclaramiento de creatinina menor o igual a 60 mL/min deberá ajustarse la dosis de Cefepima Inyección para compensar la menor proporción de eliminación renal. La dosis inicial recomendada de Cefepima Inyección en estos pacientes debería ser la misma que la de los pacientes con un ACr mayor de 60 mL/min, excepto en pacientes que reciben hemodiálisis.





En la Tabla 2 se presentan las dosis recomendadas de la Cefepima Inyección en pacientes con insuficiencia renal.

Cuando solamente se disponga de la creatinina sérica, se puede emplear la siguiente fórmula (ecuación de Cockcroft y Gault)¹ para calcular el aclaramiento de creatinina. La creatinina sérica debería representar un estado constante de la función renal:

$$\text{Hombres: Aclaramiento de creatinina (mL/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Mujeres: 0,85 x valor anterior

Tabla: Esquema de dosificación recomendado para Cefepima Inyección en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina (ACr) menor o igual 60 mL/min

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Esquema de mantenimiento recomendado			
	Más de 60	500 mg cada 12 horas	1 g cada 12 horas	2 g cada 12 horas
30–60	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas	2 g cada 12 horas
11–29	500 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas
Menos de 11	250 mg cada 24 horas	250 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas
Diálisis peritoneal continua ambulatoria, DPCA	500 mg cada 48 horas	1 g cada 48 horas	2 g cada 48 horas	2 g cada 48 horas
Hemodiálisis*	1 g el día 1, luego 500 mg cada 24 horas después			1 g cada 24 horas

* En los días de hemodiálisis Cefepima Inyección debería administrarse tras la hemodiálisis. Siempre que sea posible, la inyección de cefepima debería administrarse a la misma hora cada día.

En pacientes que reciben diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), Cefepima Inyección puede administrarse en las dosis recomendadas con un intervalo de 48 horas.





En pacientes que reciben hemodiálisis, aproximadamente el 68% de la cantidad total de cefepima presente en el organismo al inicio de la diálisis será eliminado durante una sesión de diálisis de 3 horas. La dosis de Cefepima Inyección para pacientes en hemodiálisis es de 1 g el día 1, seguido por 500 mg cada 24 horas para el tratamiento de todas las infecciones excepto la neutropenia febril, que es de 1 g cada 24 horas.

Cefepima Inyección debe administrarse a la misma hora cada día, una vez finalizado el tratamiento en los días de hemodiálisis.

Pacientes pediátricos

No se dispone de datos de pacientes pediátricos con deterioro de la función renal; no obstante, dado que las propiedades farmacocinéticas de la cefepima son similares para pacientes pediátricos y adultos, para los pacientes pediátricos se recomiendan cambios en el régimen de dosis proporcionales a los realizados en los adultos (véanse las tablas anteriores).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.1.1.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto allegado mediante radicado No. 2017190765 e Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017190765.

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

3.1.5.3. DESLER-M TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 20142482
 Radicado : 20181053984 / 20181151459
 Fecha : 30/07/2018
 Interesado : Galeno Química S.A.
 Fabricante : Laboratorios La Santé

Composición: Cada tableta masticable contiene:





Montelukast 5 mg + Desloratadina 2.5mg y Montelukast 4 mg + Desloratadina 1.25 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas Masticables

Indicaciones: Tratamiento de la rinitis alérgica: está indicado, para el alivio de los síntomas nasales y no-nasales, diurnos y nocturnos, de la rinitis alérgica (estacional y perenne).

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al montelukast u otros antileucotrienos, a la desloratadina, loratadina o a cualquier otro componente del medicamento. Pacientes con daño hepático severo por el posible riesgo de una menor depuración de los principios activos. Embarazo, lactancia.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: Si con el consumo de este medicamento se observan cambios de humor, agresividad, irritabilidad, alteraciones del sueño, depresión e ideación suicida, suspenda el medicamento y comuníquese inmediatamente con el médico tratante.

Advertencias:

El uso de montelukast ha sido asociado a la aparición del síndrome de Churg-Strauss, el cual posiblemente está relacionado con la disminución o supresión del uso de esteroides. Aunque no se ha establecido una relación causal con el antagonismo de los receptores de leucotrienos, se recomienda precaución y supervisión clínica apropiada en pacientes que estén recibiendo montelukast y estén siendo tratados con corticosteroides.

Este medicamento no debe usarse concomitantemente con otros productos que contengan los mismos ingredientes activos, montelukast, desloratadina, loratadina u otros antihistamínicos sistémicos.

Reacciones Adversas:

Durante los ensayos clínicos en los que se ha utilizado la combinación Montelukast + Desloratadina, el principal efecto adverso reportado ha sido cefalea en un 1.5%. Otras reacciones adversas poco comunes (<1%) reportadas durante los estudios clínicos en pacientes con rinitis alérgica fueron: somnolencia, sed, letargo, dolor de cabeza, tos, molestia nasal, sequedad nasal, diarrea, irritabilidad, dolor faringolaríngeo, dispepsia, vómito, mareo, boca seca, náusea, fatiga, anorexia e insomnio, todos estos efectos han sido de intensidad leve y con incidencia similar al placebo.

Interacciones:

Interacciones del montelukast:



- El fenobarbital disminuye el área bajo la curva del montelukast en más o menos un 40% después de una dosis oral de 10 mg de montelukast. No se recomienda ajuste de la dosificación de montelukast. Es razonable emplear monitoreo clínico apropiado cuando se coadministran inductores potentes de las enzimas del citocromo P-450, como el fenobarbital o la rifampicina con montelukast.
- La coadministración de montelukast con itraconazol resulta en un aumento no significativo en la exposición sistémica de montelukast.
- Montelukast no produce cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de la teofilina ni de la warfarina. No se han detectado cambios en la excreción urinaria de digoxina o sobre el perfil plasmático de la terfenadina o fexofenadina, su metabolito carboxilato, y no prolongó el intervalo QTc después de la administración concomitante con terfenadina 60 mg dos veces al día.
- Montelukast no produjo ninguna alteración sobre las concentraciones plasmáticas de un anticonceptivo oral que contiene 1 mg noretrindona/35 µg de etinilestradiol; de igual forma no causa cambios clínicamente significativos en los perfiles plasmáticos de prednisona o prednisolona.
- Montelukast no inhibe el CYP2C8 *in vivo*, por lo que no se prevén alteraciones en el metabolismo de fármacos metabolizados por esta vía enzimática (por ejemplo, paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida). Con base en estudios *in vitro* se ha podido demostrar que el montelukast no inhibe los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6.

Interacciones de la desloratadina:

La azitromicina, así como la eritromicina, la fluoxetina, el ketoconazol la cimetidina y el jugo de toronja incrementan las concentraciones séricas de la desloratadina y de su metabolito activo; sin embargo, estos cambios carecen de importancia clínica o sobre los signos físicos o bioquímicos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- Niños de 2 años a 5 años: la dosis recomendada es de una tableta masticable (montelukast 4 mg + desloratadina 1.25 mg) una vez al día, administrada en la noche.
- Niños de 6 años a 12 años: la dosis recomendada es de una tableta masticable (montelukast 5 mg + desloratadina 2.5 mg) una vez al día, administrada en la noche.
- El tiempo de administración debe ser individualizado en pacientes con rinitis alérgica para ajustar las necesidades del paciente.





Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008383 emitido mediante Acta No. 17 de 2018, numeral 3.1.5.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación Farmacológica de Nueva Concentración y Nueva Forma Farmacéutica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 17 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.5., puesto que la información anexada corresponde a un estudio clínico en el que para la variable principal (puntaje total de síntomas nasales en el día) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, por tanto, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.1.5.4. CEFAZOLINA INYECCIÓN

Expediente : 20137215
Radicado : 2017171764 / 20181128652
Fecha : 27/06/2018
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada 50 mL de solución contienen Cefazolina sódica equivalente a 1 g de Cefazolina (20 mg/ mL).

Cada 100 mL de solución contienen Cefazolina sódica equivalente a 2 g de Cefazolina (20 mg/ mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable (congelada)

Indicaciones:

Cefazolina Inyección está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones debidas a microorganismos susceptibles:

Infecciones del tracto respiratorio:

Debidas a *S. pneumoniae*, especies de *Klebsiella*, *H. influenzae*, *S. aureus* (sensible a la penicilina y resistente a la penicilina) y estreptococos beta-hemolíticos del grupo A.

Infecciones del tracto urinario:





Debidas a *E. coli*, *P. mirabilis*, especies de *Klebsiella* y algunas cepas de enterobacter y enterococos.

Infecciones de la piel y la estructura de la piel:

Debidas a *S. aureus* (sensible a la penicilina y resistente a la penicilina), estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, y otras cepas de estreptococos.

Infecciones de las vías biliares:

Debidas a *E. coli*, varias cepas de estreptococos, *P. mirabilis*, especies de *Klebsiella* y *S. aureus*.

Infecciones óseas y articulares:

Debidas a *S. aureus*.

Infecciones genitales:

(por ejemplo, prostatitis, epididimitis) debidas a *E. coli*, *P. mirabilis*, especies de *Klebsiella* y algunas cepas de enterococos.

Septicemia:

Debida a *S. pneumoniae*, *S. aureus* (sensible a la penicilina y resistente a la penicilina), *P. mirabilis*, *E. coli* y especies de *Klebsiella*.

Endocarditis:

Debidas a *S. aureus* (sensible a la penicilina y resistente a la penicilina), y al grupo de estreptococos A beta-hemolíticos.

Profilaxis perioperatoria:

La administración profiláctica de cefazolina antes de la operación, durante la operación, y después de la operación puede reducir la incidencia de ciertas infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos que se clasifican como contaminados o potencialmente contaminados (por ejemplo, histerectomía vaginal, y colecistectomía en pacientes de alto riesgo, tales como los mayores de 70 años, con colecistitis aguda, ictericia obstructiva o cálculos biliares del conducto común).

El uso perioperatorio de cefazolina también puede ser eficaz en pacientes quirúrgicos en los que la infección en el sitio operatorio podría presentar un riesgo grave (por ejemplo, durante la cirugía a corazón abierto y artroplastia protésica).

Contraindicaciones:

La Cefazolina está contraindicada en pacientes con alergia conocida al grupo de antibióticos cefalosporínicos.





Las soluciones que contienen dextrosa pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a los productos de maíz

Precauciones y advertencias:

Precauciones

General

El uso prolongado de cefazolina puede resultar en el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Es esencial la cuidadosa observación clínica del paciente.

Cuando la cefazolina se administra a pacientes con baja producción de orina a causa de insuficiencia renal, se requiere una dosis diaria inferior.

Como con otros antibióticos beta-lactámicos, pueden ocurrir convulsiones si se administran dosis inadecuadamente altas a pacientes con insuficiencia renal.

La Cefazolina, como con todas las cefalosporinas, se debe prescribir con precaución en individuos con una historia de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Las cefalosporinas pueden estar asociadas con una caída en la actividad de protrombina. Aquellos en riesgo incluyen pacientes con insuficiencia renal o hepática o mal estado nutricional, así como pacientes que recibieron un tratamiento prolongado de terapia antimicrobiana, y pacientes previamente estabilizados en la terapia anticoagulante. El tiempo de protrombina debe ser monitoreado en pacientes de riesgo exógeno y administración de vitamina K como se indica.

Al igual que con otras soluciones que contienen dextrosa, la Cefazolina Inyección debe prescribirse con precaución en pacientes con diabetes mellitus subclínica manifiesta o conocida o intolerancia a los carbohidratos por cualquier motivo.

La prescripción de cefazolina en ausencia de una infección bacteriana demostrada o muy sospechada o una indicación profiláctica, es poco probable que proporcione beneficio para el paciente y aumenta el riesgo del desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Interacciones con medicamentos





El Probenecid puede disminuir la secreción tubular renal de las cefalosporinas cuando se usan simultáneamente, dando como resultado niveles de cefalosporina en sangre aumentados y más prolongados.

Interacciones Droga/ Pruebas de Laboratorio

Una reacción positiva falsa de la glucosa en la orina puede ocurrir con la solución de Benedict, la solución de Fehling o con Clinitest® tabletas, pero no con las pruebas basadas en enzimas tales como Clinistix®.

Las pruebas directas e indirectas de antiglobulina (Coombs) han dado positivas; esto también puede ocurrir en los recién nacidos cuyas madres recibieron cefalosporinas antes del parto.

Información para los pacientes

Se debe avisar a los pacientes que los fármacos antibacterianos incluyendo cefazolina sólo deben usarse para tratar infecciones bacterianas. Ellos no tratan infecciones virales (por ejemplo, el resfriado común). Cuando se prescribe cefazolina para tratar una infección bacteriana, los pacientes deben ser informados de que a pesar de que es común a sentirse mejor temprano en el curso del tratamiento, el medicamento debe tomarse exactamente como fue indicado. Saltarse dosis o no completar el tratamiento completo de la terapia puede: (1) disminuir la eficacia del tratamiento inmediato, y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sean tratables por cefazolina u otros fármacos antibacterianos en el futuro.

Carcinogénesis / Mutagénesis

No se han realizado estudios de mutagenicidad y estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico de cefazolina.

Embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo Categoría B

Se han realizado estudios de reproducción en ratas, ratones y conejos a dosis de hasta 25 veces la dosis humana y no han revelado evidencia de disminución de la fertilidad o daño al feto debidos a la cefazolina. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de





reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y parto

Cuando se ha administrado cefazolina antes de una cesárea, los niveles del fármaco en la sangre del cordón umbilical han sido de aproximadamente de un cuarto a un tercio de los niveles de fármaco maternos. El fármaco no parece tener un efecto adverso sobre el feto.

Madres lactantes

La Cefazolina está presente en muy bajas concentraciones en la leche de las madres lactantes. Se debe tener precaución cuando se administra cefazolina a una mujer lactante.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia para su uso en bebés prematuros y recién nacidos. para la dosis recomendada en pacientes pediátricos mayores de 1 mes.

Uso geriátrico

De los 920 sujetos que recibieron cefazolina en estudios clínicos, 313 (34%) tenían 65 años y más, mientras que 138 (15%) fueron de 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero no puede ser descartado la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Esta droga se sabe que se excreta principalmente por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal alterada. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener la función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil para controlar la función renal.

Advertencias

Antes de iniciar la terapia con cefazolina, se debe hacer una consulta cuidadosa para determinar si el paciente anteriormente ha tenido reacciones de hipersensibilidad a





cefazolina, cefalosporinas, penicilinas u otras drogas. Si este producto se da a pacientes sensibles a penicilina, se deberá tener cuidado porque la hipersensibilidad cruzada entre antibióticos beta-lactámicos se ha documentado claramente y puede ocurrir en hasta el 10% de pacientes con historial de alergia a penicilina. Si ocurre una reacción alérgica a la cefazolina, interrumpa el tratamiento con el medicamento. Las reacciones de hipersensibilidad aguda serias pueden requerir tratamiento con epinefrina y otras medidas de emergencia, incluyendo oxígeno, líquidos intravenosos, antihistaminicos intravenosos, corticosteroides, aminas presoras y manejo de vías respiratorias, según se indique clínicamente.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la cefazolina, y puede variar en severidad desde leve a potencialmente fatal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridia. Los estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es una causa primaria de “colitis asociada a antibióticos.”

Una vez establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deben iniciarse medidas terapéuticas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa responden generalmente a la sola interrupción del fármaco. En los casos moderados a graves, se debe considerar el manejo con fluidos y electrolitos, suplementos de proteínas, y el tratamiento con un fármaco antibacteriano por vía oral clínicamente eficaz contra colitis por *C. difficile*.

Reacciones adversas:
Gastrointestinal

Diarrea, candidiasis oral (afta oral), vómitos, náuseas, calambres de estómago, anorexia, y colitis pseudomembranosa. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibiótico. Se han reportado en raras ocasiones náuseas y vómito.

Alérgica

Anafilaxis, eosinofilia, picazón, fiebre medicamentosa, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson.

Hematológica





Neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitemia.

Hepática

Se ha observado aumento transitorio en SGOT, SGPT, y en los niveles de fosfatasa alcalina. Al igual que con otras cefalosporinas, se han recibido informes de hepatitis.

Renal

Al igual que con otras cefalosporinas, se han recibido informes de aumento de los niveles de BUN y creatinina, así como insuficiencia renal.

Reacciones Locales

Raros casos de flebitis se han reportado en el sitio de la inyección. Se ha producido alguna induración.

Otras Reacciones

Prurito genital y anal (incluyendo prurito vulvar, moniliasis genital, y vaginitis).

Interacciones:

Interacciones con medicamentos

El Probenecid puede disminuir la secreción tubular renal de las cefalosporinas cuando se usan simultáneamente, dando como resultado niveles de cefalosporina en sangre aumentados y más prolongados.

Interacciones Droga/ Pruebas de Laboratorio

Una reacción positiva falsa de la glucosa en la orina puede ocurrir con la solución de Benedict, la solución de Fehling o con Clinitest® tabletas, pero no con las pruebas basadas en enzimas tales como Clinistix®.

Las pruebas directas e indirectas de antiglobulina (Coombs) han dado positivas; esto también puede ocurrir en los recién nacidos cuyas madres recibieron cefalosporinas antes del parto.

Vía de administración:

Intravenosa





Dosificación y Grupo etario:

Dosis usual en Adultos:

Tipo de Infección	Dosis	Frecuencia
Infecciones moderadas a severas	500 mg a 1 g	Cada 6 a 8 horas
Infecciones leves causadas por cocos grampositivos susceptibles	250 mg a 500 mg	Cada 8 horas
Infecciones urinarias agudas y sin complicaciones	1 g	Cada 12 horas
Neumonía neumococcica	500 mg	Cada 12 horas
Infecciones graves y potencialmente mortales (por ejemplo endocarditis, septicemia) *	1 g a 1.5 g	Cada 6 horas

*En casos raros, se han usado dosis de hasta 12 gramos de cefazolina por día-

Uso profiláctico perioperatorio

Para prevenir la infección postoperatoria en cirugía contaminada o potencialmente contaminada, las dosis recomendadas son:

- 1 o 2 gramos administrados por vía intravenosa ½ hora a 1 hora antes del inicio de la cirugía.
- Para procedimientos quirúrgicos largos (por ejemplo, 2 horas o más), 500 mg a 1 gramo administrados por vía intravenosa durante la cirugía (administración modificada en función de la duración del procedimiento quirúrgico).
- 500 mg a 1 gramo administrados por vía intravenosa cada 6 a 8 horas durante 24 horas después de la operación.

Es importante que (1) la dosis preoperatoria se administre sólo (½ a 1 hora) antes del comienzo de la cirugía para que los niveles adecuados de antibióticos estén presentes en el suero y en los tejidos en el momento de la incisión quirúrgica inicial; y

(2) si es necesario, se administre cefazolina a intervalos apropiados durante la cirugía para proporcionar niveles suficientes del antibiótico en los momentos esperados de mayor exposición a organismos infecciosos.

En la cirugía, donde la aparición de la infección puede ser particularmente devastadora (por ejemplo, cirugía a corazón abierto y artroplastia protésica), la administración profiláctica de cefazolina puede continuarse durante 3 a 5 días después de la finalización de la cirugía.

Ajuste de la Dosis en Pacientes con Función Renal Reducida

La cefazolina se puede utilizar en pacientes con función renal reducida con los siguientes ajustes de dosis:

A los pacientes con una depuración de creatinina de 55 ml / min. o mayor o una creatinina sérica de 1,5 mg% o menos se les pueden dar dosis completas. A los pacientes con tasas de aclaramiento de creatinina de 35 y 54 ml / min. o creatinina



sérica de 1,6 a 3,0 mg% también se les puede administrar dosis completas pero la dosis debe limitarse a intervalos de al menos 8 horas. A los pacientes con tasas de aclaramiento de creatinina de 11 y 34 ml / min. o creatinina sérica de 3.1 a 4.5 mg% se les debe dar la mitad de la dosis habitual cada 12 horas. A los pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina de 10 ml / min. o menos o creatinina sérica de 4,6 mg% o mayor se los debe dar la mitad de la dosis habitual cada 18 a 24 horas. Todas las recomendaciones de dosificación reducidos se aplican después de una dosis de carga inicial adecuada a la gravedad de la infección. En pacientes sometidos a diálisis peritoneal la administración intraperitoneal de cefazolina es generalmente bien tolerada.

Dosis pediátrica

En pacientes pediátricos, una dosis diaria total de 25 a 50 mg por kg (aproximadamente 10 a 20 mg por libra) de peso corporal, dividida en 3 o 4 dosis iguales, es efectiva para la mayoría de las infecciones leves a moderadamente graves. La dosis diaria total puede aumentarse a 100 mg por kg (45 mg por libra) de peso corporal para infecciones graves. Como no se ha establecido la seguridad para el uso en recién nacidos prematuros y en recién nacidos, no se recomienda el uso de cefazolina en estos pacientes.

Guía de Dosificación Pediátrica					
Peso		25 mg/kg/día Dividido en 3 dosis		25 mg/kg/día Dividido en 4 dosis	
Libras	Kg	Dosis única aproximada mg/q8h	Vol (mL) necesarios con dilución de 125 mg/mL	Dosis única aproximada mg/q6h	Vol (mL) necesarios con dilución de 125 mg/mL
10	4.5	40 mg	0.35 mL	30 mg	0.25 mL
20	9.0	75 mg	0.60 mL	55 mg	0.45 mL
30	13.6	115 mg	0.90 mL	85 mg	0.70 mL
40	18.1	150 mg	1.20 mL	115 mg	0.90 mL
50	22.7	190 mg	1.50 mL	140 mg	1.10 mL

Guía de Dosificación Pediátrica					
Peso		50 mg/kg/día Dividido en 3 dosis		50 mg/kg/día Dividido en 4 dosis	
Libras	Kg	Dosis única aproximada mg/q8h	Vol (mL) necesarios con dilución de 225 mg/mL	Dosis única aproximada mg/q6h	Vol (mL) necesarios con dilución de 225 mg/mL
10	4.5	75 mg	0.35 mL	55 mg	0.25 mL
20	9.0	150 mg	0.70 mL	110 mg	0.50 mL
30	13.6	225 mg	1.00 mL	170 mg	0.75 mL
40	18.1	300 mg	1.35 mL	225 mg	1.00 mL
50	22.7	375 mg	1.70 mL	285 mg	1.25 mL





En pacientes pediátricos con insuficiencia renal de leve a moderada (depuración de creatinina de 70 a 40 ml / min), el 60 por ciento de la dosis diaria normal administrada en dosis iguales por cada 12 horas debería ser suficiente.

En pacientes con insuficiencia moderada (depuración de creatinina de 40 a 20 ml / min), el 25 por ciento de la dosis diaria normal administrada en dosis iguales por cada 12 horas debería ser adecuada. Los pacientes pediátricos con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 20 a 5 ml / min) pueden recibir un 10 por ciento de la dosis diaria normal cada 24 horas. Todas las recomendaciones de dosificación se aplican después de una dosis de carga inicial.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo Categoría B

Este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y parto

El fármaco no parece tener un efecto adverso sobre el feto.

Madres lactantes

Se debe tener precaución cuando se administra cefazolina a una mujer lactante.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia para su uso en bebés prematuros y recién nacidos. Ver dosis y administración para la dosis recomendada en pacientes pediátricos mayores de 1 mes.

Uso geriátrico

No puede ser descartada la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener la función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil controlar la función renal.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018006413 emitido mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.1.5.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.





- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017098748

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 50 mL de solución contienen Cefazolina sódica equivalente a 1 g de Cefazolina (20 mg/ mL).

Cada 100 mL de solución contienen Cefazolina sódica equivalente a 2 g de Cefazolina (20 mg/ mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable (congelada)

Indicaciones:

Cefazolina Inyección está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones debidas a microorganismos susceptibles:

Infecciones del tracto respiratorio:

Debidas a *S. pneumoniae*, especies de *Klebsiella*, *H. influenzae*, *S. aureus* (sensible a la penicilina y resistente a la penicilina) y estreptococos beta-hemolíticos del grupo A.

Infecciones del tracto urinario:

Debidas a *E. coli*, *P. mirabilis*, especies de *Klebsiella* y algunas cepas de enterobacter y enterococos.

Infecciones de la piel y la estructura de la piel:

Debidas a *S. aureus* (sensible a la penicilina y resistente a la penicilina), estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, y otras cepas de estreptococos.

Infecciones de las vías biliares:

Debidas a *E. coli*, varias cepas de estreptococos, *P. mirabilis*, especies de *Klebsiella* y *S. aureus*.

Infecciones óseas y articulares:



Debidas a *S. aureus*.

Infecciones genitales:

(por ejemplo, prostatitis, epididimitis) debidas a *E. coli*, *P. mirabilis*, especies de *Klebsiella* y algunas cepas de enterococos.

Septicemia:

Debida a *S. pneumoniae*, *S. aureus* (sensible a la penicilina y resistente a la penicilina), *P. mirabilis*, *E. coli* y especies de *Klebsiella*.

Endocarditis:

Debidas a *S. aureus* (sensible a la penicilina y resistente a la penicilina), y al grupo de estreptococos A beta-hemolíticos.

Profilaxis perioperatoria:

La administración profiláctica de cefazolina antes de la operación, durante la operación, y después de la operación puede reducir la incidencia de ciertas infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos que se clasifican como contaminados o potencialmente contaminados (por ejemplo, histerectomía vaginal, y colecistectomía en pacientes de alto riesgo, tales como los mayores de 70 años, con colecistitis aguda, ictericia obstructiva o cálculos biliares del conducto común).

El uso perioperatorio de cefazolina también puede ser eficaz en pacientes quirúrgicos en los que la infección en el sitio operatorio podría presentar un riesgo grave (por ejemplo, durante la cirugía a corazón abierto y artroplastia protésica).

Contraindicaciones:

La Cefazolina está contraindicada en pacientes con alergia conocida al grupo de antibióticos cefalosporínicos.

Las soluciones que contienen dextrosa pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a los productos de maíz

Precauciones y advertencias:

Precauciones

General



El uso prolongado de cefazolina puede resultar en el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Es esencial la cuidadosa observación clínica del paciente.

Cuando la cefazolina se administra a pacientes con baja producción de orina a causa de insuficiencia renal, se requiere una dosis diaria inferior.

Como con otros antibióticos beta-lactámicos, pueden ocurrir convulsiones si se administran dosis inadecuadamente altas a pacientes con insuficiencia renal.

La Cefazolina, como con todas las cefalosporinas, se debe prescribir con precaución en individuos con una historia de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Las cefalosporinas pueden estar asociadas con una caída en la actividad de protrombina. Aquellos en riesgo incluyen pacientes con insuficiencia renal o hepática o mal estado nutricional, así como pacientes que recibieron un tratamiento prolongado de terapia antimicrobiana, y pacientes previamente estabilizados en la terapia anticoagulante. El tiempo de protrombina debe ser monitoreado en pacientes de riesgo exógeno y administración de vitamina K como se indica.

Al igual que con otras soluciones que contienen dextrosa, la Cefazolina Inyección debe prescribirse con precaución en pacientes con diabetes mellitus subclínica manifiesta o conocida o intolerancia a los carbohidratos por cualquier motivo.

La prescripción de cefazolina en ausencia de una infección bacteriana demostrada o muy sospechada o una indicación profiláctica, es poco probable que proporcione beneficio para el paciente y aumenta el riesgo del desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Interacciones con medicamentos

El Probenecid puede disminuir la secreción tubular renal de las cefalosporinas cuando se usan simultáneamente, dando como resultado niveles de cefalosporina en sangre aumentados y más prolongados.

Interacciones Droga/ Pruebas de Laboratorio





Una reacción positiva falsa de la glucosa en la orina puede ocurrir con la solución de Benedict, la solución de Fehling o con Clinitest® tabletas, pero no con las pruebas basadas en enzimas tales como Clinistix®.

Las pruebas directas e indirectas de antiglobulina (Coombs) han dado positivas; esto también puede ocurrir en los recién nacidos cuyas madres recibieron cefalosporinas antes del parto.

Información para los pacientes

Se debe avisar a los pacientes que los fármacos antibacterianos incluyendo cefazolina sólo deben usarse para tratar infecciones bacterianas. Ellos no tratan infecciones virales (por ejemplo, el resfriado común). Cuando se prescribe cefazolina para tratar una infección bacteriana, los pacientes deben ser informados de que a pesar de que es común a sentirse mejor temprano en el curso del tratamiento, el medicamento debe tomarse exactamente como fue indicado. Saltarse dosis o no completar el tratamiento completo de la terapia puede: (1) disminuir la eficacia del tratamiento inmediato, y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sean tratables por cefazolina u otros fármacos antibacterianos en el futuro.

Carcinogénesis / Mutagénesis

No se han realizado estudios de mutagenicidad y estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico de cefazolina.

Embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo Categoría B

Se han realizado estudios de reproducción en ratas, ratones y conejos a dosis de hasta 25 veces la dosis humana y no han revelado evidencia de disminución de la fertilidad o daño al feto debidos a la cefazolina. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y parto





Cuando se ha administrado cefazolina antes de una cesárea, los niveles del fármaco en la sangre del cordón umbilical han sido de aproximadamente de un cuarto a un tercio de los niveles de fármaco maternos. El fármaco no parece tener un efecto adverso sobre el feto.

Madres lactantes

La Cefazolina está presente en muy bajas concentraciones en la leche de las madres lactantes. Se debe tener precaución cuando se administra cefazolina a una mujer lactante.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia para su uso en bebés prematuros y recién nacidos. para la dosis recomendada en pacientes pediátricos mayores de 1 mes.

Uso geriátrico

De los 920 sujetos que recibieron cefazolina en estudios clínicos, 313 (34%) tenían 65 años y más, mientras que 138 (15%) fueron de 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero no puede ser descartado la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Esta droga se sabe que se excreta principalmente por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal alterada. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener la función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil para controlar la función renal.

Advertencias

Antes de iniciar la terapia con cefazolina, se debe hacer una consulta cuidadosa para determinar si el paciente anteriormente ha tenido reacciones de hipersensibilidad a cefazolina, cefalosporinas, penicilinas u otras drogas. Si este producto se da a pacientes sensibles a penicilina, se deberá tener cuidado porque la hipersensibilidad cruzada entre antibióticos beta-lactámicos se ha documentado claramente y puede ocurrir en hasta el 10% de pacientes con historial de alergia a penicilina. Si ocurre una reacción alérgica a la cefazolina,





interrumpa el tratamiento con el medicamento. Las reacciones de hipersensibilidad aguda serias pueden requerir tratamiento con epinefrina y otras medidas de emergencia, incluyendo oxígeno, líquidos intravenosos, antihistaminicos intravenosos, corticosteroides, amins presoras y manejo de vías respiratorias, según se indique clínicamente.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la cefazolina, y puede variar en severidad desde leve a potencialmente fatal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridia. Los estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es una causa primaria de “colitis asociada a antibióticos.”

Una vez establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deben iniciarse medidas terapéuticas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa responden generalmente a la sola interrupción del fármaco. En los casos moderados a graves, se debe considerar el manejo con fluidos y electrolitos, suplementos de proteínas, y el tratamiento con un fármaco antibacteriano por vía oral clínicamente eficaz contra colitis por *C. difficile*.

Reacciones adversas:

Gastrointestinal

Diarrea, candidiasis oral (afta oral), vómitos, náuseas, calambres de estómago, anorexia, y colitis pseudomembranosa. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibiótico (ver ADVERTENCIAS). Se han reportado en raras ocasiones náuseas y vómito.

Alérgica

Anafilaxis, eosinofilia, picazón, fiebre medicamentosa, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson.

Hematológica

Neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitemia.





Hepática

Se ha observado aumento transitorio en SGOT, SGPT, y en los niveles de fosfatasa alcalina. Al igual que con otras cefalosporinas, se han recibido informes de hepatitis.

Renal

Al igual que con otras cefalosporinas, se han recibido informes de aumento de los niveles de BUN y creatinina, así como insuficiencia renal.

Reacciones Locales

Raros casos de flebitis se han reportado en el sitio de la inyección. Se ha producido alguna induración.

Otras Reacciones

Prurito genital y anal (incluyendo prurito vulvar, moniliasis genital, y vaginitis).

Interacciones:

Interacciones con medicamentos

El Probenecid puede disminuir la secreción tubular renal de las cefalosporinas cuando se usan simultáneamente, dando como resultado niveles de cefalosporina en sangre aumentados y más prolongados.

Interacciones Droga/ Pruebas de Laboratorio

Una reacción positiva falsa de la glucosa en la orina puede ocurrir con la solución de Benedict, la solución de Fehling o con Clinitest® tabletas, pero no con las pruebas basadas en enzimas tales como Clinistix®.

Las pruebas directas e indirectas de antiglobulina (Coombs) han dado positivas; esto también puede ocurrir en los recién nacidos cuyas madres recibieron cefalosporinas antes del parto.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:



**Dosis usual en Adultos:**

Tipo de Infección	Dosis	Frecuencia
Infecciones moderadas a severas	500 mg a 1 g	Cada 6 a 8 horas
Infecciones leves causadas por cocos grampositivos susceptibles	250 mg a 500 mg	Cada 8 horas
Infecciones urinarias agudas y sin complicaciones	1 g	Cada 12 horas
Neumonía neumococcica	500 mg	Cada 12 horas
Infecciones graves y potencialmente mortales (por ejemplo endocarditis, septicemia) *	1 g a 1.5 g	Cada 6 horas

*En casos raros, se han usado dosis de hasta 12 gramos de cefazolina por día-

Uso profiláctico perioperatorio

Para prevenir la infección postoperatoria en cirugía contaminada o potencialmente contaminada, las dosis recomendadas son:

- d) 1 o 2 gramos administrados por vía intravenosa ½ hora a 1 hora antes del inicio de la cirugía.
- e) Para procedimientos quirúrgicos largos (por ejemplo, 2 horas o más), 500 mg a 1 gramo administrados por vía intravenosa durante la cirugía (administración modificada en función de la duración del procedimiento quirúrgico).
- f) 500 mg a 1 gramo administrados por vía intravenosa cada 6 a 8 horas durante 24 horas después de la operación.

Es importante que (1) la dosis preoperatoria se administre sólo (½ a 1 hora) antes del comienzo de la cirugía para que los niveles adecuados de antibióticos estén presentes en el suero y en los tejidos en el momento de la incisión quirúrgica inicial; y

(3) si es necesario, se administre cefazolina a intervalos apropiados durante la cirugía para proporcionar niveles suficientes del antibiótico en los momentos esperados de mayor exposición a organismos infecciosos.

En la cirugía, donde la aparición de la infección puede ser particularmente devastadora (por ejemplo, cirugía a corazón abierto y artroplastia protésica), la administración profiláctica de cefazolina puede continuarse durante 3 a 5 días después de la finalización de la cirugía.

Ajuste de la Dosis en Pacientes con Función Renal Reducida

La cefazolina se puede utilizar en pacientes con función renal reducida con los siguientes ajustes de dosis:

A los pacientes con una depuración de creatinina de 55 ml / min. o mayor o una creatinina sérica de 1,5 mg% o menos se les pueden dar dosis completas. A los pacientes con tasas de aclaramiento de creatinina de 35 y 54 ml / min. o

Página 113 de 332



creatinina sérica de 1,6 a 3,0 mg% también se les puede administrar dosis completas pero la dosis debe limitarse a intervalos de al menos 8 horas. A los pacientes con tasas de aclaramiento de creatinina de 11 y 34 ml / min. o creatinina sérica de 3.1 a 4.5 mg% se les debe dar la mitad de la dosis habitual cada 12 horas. A los pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina de 10 ml / min. o menos o creatinina sérica de 4,6 mg% o mayor se los debe dar la mitad de la dosis habitual cada 18 a 24 horas. Todas las recomendaciones de dosificación reducidos se aplican después de una dosis de carga inicial adecuada a la gravedad de la infección. En pacientes sometidos a diálisis peritoneal la administración intraperitoneal de cefazolina es generalmente bien tolerada.

Dosis pediátrica

En pacientes pediátricos, una dosis diaria total de 25 a 50 mg por kg (aproximadamente 10 a 20 mg por libra) de peso corporal, dividida en 3 o 4 dosis iguales, es efectiva para la mayoría de las infecciones leves a moderadamente graves. La dosis diaria total puede aumentarse a 100 mg por kg (45 mg por libra) de peso corporal para infecciones graves. Como no se ha establecido la seguridad para el uso en recién nacidos prematuros y en recién nacidos, no se recomienda el uso de cefazolina en estos pacientes.

Guía de Dosificación Pediátrica					
Peso		25 mg/kg/día Dividido en 3 dosis		25 mg/kg/día Dividido en 4 dosis	
Libras	Kg	Dosis única aproximada mg/q8h	Vol (mL) necesarios con dilución de 125 mg/mL	Dosis única aproximada mg/q6h	Vol (mL) necesarios con dilución de 125 mg/mL
10	4.5	40 mg	0.35 mL	30 mg	0.25 mL
20	9.0	75 mg	0.60 mL	55 mg	0.45 mL
30	13.6	115 mg	0.90 mL	85 mg	0.70 mL
40	18.1	150 mg	1.20 mL	115 mg	0.90 mL
50	22.7	190 mg	1.50 mL	140 mg	1.10 mL

Guía de Dosificación Pediátrica					
Peso		50 mg/kg/día Dividido en 3 dosis		50 mg/kg/día Dividido en 4 dosis	
Libras	Kg	Dosis única aproximada mg/q8h	Vol (mL) necesarios con dilución de 225 mg/mL	Dosis única aproximada mg/q6h	Vol (mL) necesarios con dilución de 225 mg/mL
10	4.5	75 mg	0.35 mL	55 mg	0.25 mL
20	9.0	150 mg	0.70 mL	110 mg	0.50 mL





30	13.6	225 mg	1.00 mL	170 mg	0.75 mL
40	18.1	300 mg	1.35 mL	225 mg	1.00 mL
50	22.7	375 mg	1.70 mL	285 mg	1.25 mL

En pacientes pediátricos con insuficiencia renal de leve a moderada (depuración de creatinina de 70 a 40 ml / min), el 60 por ciento de la dosis diaria normal administrada en dosis iguales por cada 12 horas debería ser suficiente.

En pacientes con insuficiencia moderada (depuración de creatinina de 40 a 20 ml / min), el 25 por ciento de la dosis diaria normal administrada en dosis iguales por cada 12 horas debería ser adecuada. Los pacientes pediátricos con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 20 a 5 ml / min) pueden recibir un 10 por ciento de la dosis diaria normal cada 24 horas. Todas las recomendaciones de dosificación se aplican después de una dosis de carga inicial.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo Categoría B

Este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y parto

El fármaco no parece tener un efecto adverso sobre el feto.

Madres lactantes

Se debe tener precaución cuando se administra cefazolina a una mujer lactante.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia para su uso en bebés prematuros y recién nacidos. Ver dosis y administración para la dosis recomendada en pacientes pediátricos mayores de 1 mes.

Uso geriátrico

No puede ser descartada la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener la función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil controlar la función renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica





Norma farmacológica: 4.1.1.1.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir allegadas mediante radicado No. 2017171764 por cuanto no se ajusta al presente concepto.

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

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. VYVANSE®

Expediente : 20148337
Radicado : 20181148028
Fecha : 25/07/2018
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada Capsulas de gelatina dura contiene 20mg de Lisdexanfetamina Dimesilato
Cada Capsulas de gelatina dura contiene 30mg de Lisdexanfetamina Dimesilato
Cada Capsulas de gelatina dura contiene 40mg de Lisdexanfetamina Dimesilato
Cada Capsulas de gelatina dura contiene 50mg de Lisdexanfetamina Dimesilato
Cada Capsulas de gelatina dura contiene 60mg de Lisdexanfetamina Dimesilato
Cada Capsulas de gelatina dura contiene 70mg de Lisdexanfetamina Dimesilato

Forma farmacéutica:

Capsulas de gelatina dura

Indicaciones:

Vyvanse es un estimulante del Sistema nervioso central (CNS) indicado para el tratamiento de:

Trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD)

Limitaciones de uso

Vyvanse no está indicado para pérdida de peso. El uso de otros medicamentos simpaticomiméticos para pérdida de peso ha estado asociado con graves eventos adversos cardiovasculares. La seguridad y efectividad de VYVANSE para el tratamiento de la obesidad no han sido establecidas.





Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a productos de anfetamina u otros ingredientes de VYVANSE. Reacciones anafilácticas, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, y urticaria se han observado en informes post mercadeo.

Los pacientes que toman Inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOIs), o están dentro de los siguientes 14 días de la suspensión de MAOIs (incluyendo MAOIs tales como linezolid o azul de metileno intravenoso), debido a un incremento en el riesgo de crisis hipertensiva

Precauciones y advertencias:

Potencial de abuso y dependencia

Los estimulantes del CNS (anfetaminas y productos que contienen metilfenidato), incluyendo VYVANSE, presentan un alto potencial de abuso y dependencia. Valore el riesgo de abuso antes de prescribir y monitoree en busca de signos de abuso y dependencia mientras está en terapia.

Reacciones cardiovasculares graves

Muerte súbita, apoplejía e infarto del miocardio han sido reportados en adultos en tratamiento con estimulantes del CNS a las dosis recomendadas. La muerte súbita se ha reportado en niños y adolescentes con anomalías cardíacas estructurales y otros problemas cardíacos graves que tomaban estimulantes del CNS a las dosis recomendadas para ADHD. Evite el uso en pacientes con anomalías cardíacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, arritmia cardíaca grave, enfermedad arterial coronaria y otros problemas cardíacos graves. Evalúe posteriormente los pacientes que desarrollan dolor de pecho en el ejercicio, síncope inexplicable o arritmias durante el tratamiento con VYVANSE.

Incrementos en presión sanguínea y frecuencia cardíaca

Los estimulantes del CNS causan un incremento en la presión sanguínea (incremento medio alrededor de 2 - 4 mm Hg) y frecuencia cardíaca (incremento medio alrededor de 3 - 6 lpm). Monitoree todos los pacientes en cuanto a taquicardia e hipertensión potencial.

Reacciones psiquiátricas adversas

Exacerbación de la sicosis preexistente

Los estimulantes del CNS pueden exacerbar síntomas de trastornos del comportamiento y trastornos de pensamiento en pacientes con trastornos psicóticos preexistentes.

Inducción de un episodio maníaco en pacientes con trastorno bipolar





Los estimulantes del CNS pueden inducir un episodio mixto / maníaco en pacientes con trastorno bipolar. Antes del inicio del tratamiento, clasifique los pacientes en cuanto a factores de riesgo para desarrollar un episodio maníaco (por ejemplo comorbilidad o historia de síntomas depresivos o un historial familiar de suicidio, trastornos bipolares, y depresión).

Nuevos síntomas sicóticos o maníacos

Los estimulantes del CNS, a dosis recomendadas, pueden causar síntomas sicóticos o maníacos, por ejemplo alucinaciones, pensamiento delirante o manía en niños y adolescentes sin una historia previa de enfermedad sicótica o manía. Si ocurre alguno de estos síntomas considere la suspensión de VYVANSE. En un análisis conjunto de estudios a corto plazo, múltiples, controlados por placebo de estimulantes del CNS, ocurrieron síntomas sicóticos o maníacos en 0.1 % de los pacientes tratados con estimulantes del CNS en comparación con 0 % en pacientes tratados con placebo.

Supresión del crecimiento

Los estimulantes del CNS se han asociado con pérdida de peso y disminución de la tasa de crecimiento en pacientes pediátricos. Monitoree de cerca el crecimiento (peso y estatura) en pacientes pediátricos tratados con estimulantes del CNS, incluyendo Vyvanse. En un ensayo de 4 semanas, controlado por placebo de Vyvanse en pacientes con edades de 6 a 12 años de edad con ADHD, se presentó una disminución en el peso, relacionada con la dosis, en los grupos de Vyvanse en comparación con la ganancia de peso en el grupo placebo. Adicionalmente en estudios de otro estimulante, se presentó un retraso en el incremento de la estatura.

Vasculopatía periférica, que incluye fenómeno de Raynaud

Los estimulantes, incluyendo Vyvanse, se asocian con vasculopatía periférica, que incluye fenómeno de Raynaud. Los signos y síntomas son usualmente intermitentes y leves; sin embargo, muy raras secuelas incluyen ulceración digital y/o degradación del tejido blando. Efectos de vasculopatía periférica, que incluye fenómeno de Raynaud, fueron observados en informes post mercadeo en diferentes momentos y dosis terapéuticas en todos los grupos de edad durante todo el curso del tratamiento. Los signos y síntomas generalmente mejoran después de la reducción en la dosis o la suspensión del medicamento. Observación cuidadosa en cuanto a cambios digitales es necesaria durante el tratamiento con estimulantes. Evaluación clínica adicional (por ejemplo en referencia a reumatología) puede ser apropiada para ciertos pacientes.

Síndrome de serotonina

Síndrome de serotonina, una reacción potencialmente fatal, puede ocurrir cuando se usan anfetaminas en combinación con otros medicamentos que afectan los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos tal como los Inhibidores de monoamino oxidasa (MAOIs), Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), Inhibidores





de recaptación de serotonina norepinefrina (SNRIs), triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y raíz de San Juan. Se conoce que las anfetaminas y derivados de anfetaminas se metabolizan, en algún grado, por parte del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y despliegan una inhibición menor de metabolismo por CYP2D6 [ver Farmacología clínica 12.3]. El potencial de una interacción farmacocinética existe con la coadministración de los inhibidores de CYP2D6 los cuales pueden incrementar el riesgo con exposición aumentada al metabolito activo de Vyvanse (dextroanfetamina). En estas situaciones, considere un medicamento alternativo no serotoninérgico o un medicamento alternativo que no inhiba CYP2D6. Los síntomas de Síndrome de serotonina pueden incluir cambios en el estatus mental (por ejemplo agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo taquicardia, presión sanguínea lábil, mareo, diaforesis, rubor, hipertermia), síntomas neuromusculares (por ejemplo temblor, rigidez, mioclono, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones, y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo náusea, vómito, diarrea).

Se contraindica el uso concomitante de Vyvanse con medicamentos MAOI.

Suspenda el tratamiento con Vyvanse y cualquier agente serotoninérgico concomitante de forma inmediata si ocurren los síntomas de síndrome de serotonina, e inicie tratamiento sintomático de soporte. El uso concomitante de Vyvanse con otros medicamentos serotoninérgicos o inhibidores de CYP2D6 debería utilizarse solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial. Si se justifica clínicamente, considere iniciar VYVANSE con dosis más bajas, monitoreando los pacientes en cuanto a aparición de síndrome de serotonina durante el inicio del medicamento o la titulación, e informando a los pacientes del incremento del riesgo para síndrome de serotonina.

Reacciones adversas:

Hipersensibilidad conocida a productos de anfetamina u otros ingredientes de Vyvanse

Crisis de hipertensión cuando se utiliza en forma concomitante con inhibidores de la Monoamino oxidasa

Dependencia de medicamentos

Reacciones cardiovasculares graves

Incrementos en presión sanguínea y frecuencia cardiaca

Reacciones psiquiátricas adversas

Supresión del crecimiento

Vasculopatía periférica, que incluye fenómeno de Raynaud

Síndrome de serotonina

Interacciones:





Inhibidores de la MAO (MAOI)	
Impacto clínico	Los antidepresivos MAOI retardan el metabolismo de la anfetamina, incrementando el efecto de las anfetaminas sobre la liberación de norepinefrina y otras monoaminas desde los extremos nerviosos adrenérgicos causando dolor de cabeza y otros signos de crisis hipertensiva. Los efectos neurológicos tóxicos y la hiperpirexia maligna pueden ocurrir, algunas veces con resultados fatales.
Intervención	No administre VYVANSE durante o dentro de los siguientes 14 días a la administración de MAOI.
Ejemplos	selegilina, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina
Medicamentos serotoninérgicos	
Impacto clínico	El uso concomitante de VYVANSE y medicamentos serotoninérgicos incrementa el riesgo de síndrome de serotonina.
Intervención	Inicie con dosis más bajas y monitoree los pacientes en cuanto a signos y síntomas de síndrome de serotonina, particularmente durante el inicio de VYVANSE o incremento de la dosificación. Si ocurre síndrome de serotonina, suspenda VYVANSE y el medicamento serotoninérgico concomitante.
Ejemplos	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI), Inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (SNRI), triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona, Raíz de San Juan
Inhibidores de CYP2D6	
Impacto clínico	El uso concomitante de VYVANSE con inhibidores de CYP2D6 puede incrementar la exposición de dextroanfetamina, el metabolito activo de VYVANSE en comparación con el uso del medicamento sólo e incrementa el riesgo de síndrome de serotonina.
Intervención	Inicie con dosis más bajas y monitoree los pacientes en busca de signos y señales de síndrome de serotonina particularmente durante el inicio de VYVANSE y después de un incremento en la dosificación. Si ocurre el síndrome de serotonina, suspenda VYVANSE y el inhibidor de CYP2D6.
Ejemplos	paroxetina y fluoxetina (también medicamentos serotoninérgicos), quinidina, ritonavir.
Agentes alcalinizantes	
Impacto clínico	Agentes alcalinizantes urinarios pueden incrementar los niveles en sangre y potenciar la acción de anfetamina.
Intervención	Co administración de VYVANSE y Agentes alcalinizantes urinarios deberían evitarse.
Ejemplos	Agentes alcalinizantes urinarios (p. ej., acetazolamida, algunas tiazidas).
Agentes acidificantes	
Impacto clínico	Agentes acidificantes urinarios pueden disminuir los niveles de anfetaminas en sangre y su eficacia.
Intervención	Incremente la dosis con base en la respuesta clínica.
Ejemplos	Agentes acidificantes urinarios (p. ej., cloruro de amonio, fosfato ácido de sodio, sales de metenamina).
Antidepresivos tricíclicos	



Impacto clínico	Puede aumentar la actividad de agentes tricíclicos o simpaticomiméticos causando incrementos sorprendentes y sostenidos en la concentración de d-anfetamina en el cerebro; los efectos cardiovasculares pueden potenciarse.
Intervención	Monitoree de forma frecuente y ajuste o utilice terapia alternativa con base en la respuesta clínica.
Ejemplos	Desipramina, protriptilina

Vía de administración:
Via oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración:

Indicación	Dosis inicial	Programa de titulación	Dosis recomendada	Dosis máxima
ADHD (Pacientes adultos y pediátricos)	30 mg cada mañana	20 mg semanalmente	30 mg a 70 mg por día	70 mg por día

Impedimento renal severo: La Dosis máxima es 50 mg/día

Enfermedad renal de etapa final (ESRD): La Dosis máxima es 30 mg/día.

Tome Vyvanse de forma oral en la mañana con o sin alimento; evite las dosis de la tarde debido al potencial de insomnio. Vyvanse puede administrarse en una de las siguientes formas:

Información para las Cápsulas Vyvanse:

Trague las Cápsulas Vyvanse enteras, o Abra las cápsulas, vacíelas y mezcle todo el contenido con yogurt, agua o jugo de naranja. Si el contenido de la cápsula incluye cualquier polvo compacto, puede utilizarse una cuchara para separar el polvo. El contenido debería mezclarse hasta que se disperse completamente. Consuma toda la mezcla inmediatamente. No debería almacenarse. El ingrediente activo se disuelve completamente una vez se dispersa; sin embargo, una película que contiene los ingredientes inactivos puede permanecer en el vaso o contenedor una vez que se consuma la mezcla.

No tome menos de una cápsula por día. Una dosis única no debería dividirse.

Dosificación para el tratamiento de ADHD

La dosis inicial recomendada es de 30 mg una vez al día en la mañana en pacientes con edades entre 6 y superiores. La dosificación puede ajustarse en incrementos de



20 mg a intervalos aproximadamente semanales hasta una dosis máxima de 70 mg/día.

Dosificación en pacientes con Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (GFR 15 a < 30 mL/min/1.73 m²), la dosis máxima no debería exceder 50 mg/día. En pacientes con enfermedad renal de etapa final (ESRD, GFR < 15 mL/min/1.73 m²), la dosis máxima recomendada es de 30 mg/día.

Modificaciones en la dosificación debido a Interacciones con medicamentos

Los agentes que alteran el pH urinario pueden tener impacto sobre la excreción urinaria y alterar los niveles de anfetamina en sangre. Agentes acidificantes (por ejemplo ácido ascórbico) disminuyen los niveles en sangre, mientras que los agentes alcalinizantes (por ejemplo bicarbonato de sodio) incrementan los niveles en sangre. Ajuste la dosificación de Vyvanse en consecuencia.

Condición de venta:

Control especial, Vyvanse contiene lisdexamfetamina, un profármaco de anfetamina, una sustancia controlada de la Lista II.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto Versión 01 / Julio 2017
- Información para prescribir Versión 01 / Julio 2017
- Declaración sucinta Versión 01 / Julio 2017

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

Composición:

Cada Capsulas de gelatina dura contiene 20mg de Lisdexanfetamina Dimesilato

Cada Capsulas de gelatina dura contiene 30mg de Lisdexanfetamina Dimesilato

Cada Capsulas de gelatina dura contiene 40mg de Lisdexanfetamina Dimesilato

Cada Capsulas de gelatina dura contiene 50mg de Lisdexanfetamina Dimesilato

Cada Capsulas de gelatina dura contiene 60mg de Lisdexanfetamina Dimesilato

Cada Capsulas de gelatina dura contiene 70mg de Lisdexanfetamina Dimesilato



Forma farmacéutica:
Capsulas de gelatina dura

Indicaciones: Tratamiento alternativo de trastornos de hiperactividad y déficit de atención (THDA) en niños de 6-12 años, adolescentes y adultos.

Lisdexanfetamina Dimesilato no está indicado para pérdida de peso. El uso de otros medicamentos simpaticomiméticos para pérdida de peso ha estado asociado con graves eventos adversos cardiovasculares. La seguridad y efectividad de Lisdexanfetamina Dimesilato para el tratamiento de la obesidad no han sido establecidas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a productos de anfetamina u otros ingredientes de VYVANSE. Reacciones anafilácticas, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, y urticaria se han observado en informes post mercadeo.

Los pacientes que toman Inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOIs), o están dentro de los siguientes 14 días de la suspensión de MAOIs (incluyendo MAOIs tales como linezolid o azul de metileno intravenoso), debido a un incremento en el riesgo de crisis hipertensiva

Precauciones y advertencias:

Potencial de abuso y dependencia

Los estimulantes del CNS (anfetaminas y productos que contienen metilfenidato), incluyendo VYVANSE, presentan un alto potencial de abuso y dependencia. Valore el riesgo de abuso antes de prescribir y monitoree en busca de signos de abuso y dependencia mientras está en terapia.

Reacciones cardiovasculares graves

Muerte súbita, apoplejía e infarto del miocardio han sido reportados en adultos en tratamiento con estimulantes del CNS a las dosis recomendadas. La muerte súbita se ha reportado en niños y adolescentes con anomalías cardíacas estructurales y otros problemas cardíacos graves que tomaban estimulantes del CNS a las dosis recomendadas para ADHD. Evite el uso en pacientes con anomalías cardíacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, arritmia cardíaca grave, enfermedad arterial coronaria y otros problemas cardíacos graves. Evalúe posteriormente los pacientes que desarrollan dolor de pecho en el ejercicio, síncope inexplicable o arritmias durante el tratamiento con VYVANSE.





Incrementos en presión sanguínea y frecuencia cardíaca

Los estimulantes del CNS causan un incremento en la presión sanguínea (incremento medio alrededor de 2 - 4 mm Hg) y frecuencia cardíaca (incremento medio alrededor de 3 - 6 lpm). Monitoree todos los pacientes en cuanto a taquicardia e hipertensión potencial.

Reacciones psiquiátricas adversas

Exacerbación de la psicosis preexistente

Los estimulantes del CNS pueden exacerbar síntomas de trastornos del comportamiento y trastornos de pensamiento en pacientes con trastornos psicóticos preexistentes.

Inducción de un episodio maniaco en pacientes con trastorno bipolar

Los estimulantes del CNS pueden inducir un episodio mixto / maniaco en pacientes con trastorno bipolar. Antes del inicio del tratamiento, clasifique los pacientes en cuanto a factores de riesgo para desarrollar un episodio maniaco (por ejemplo comorbilidad o historia de síntomas depresivos o un historial familiar de suicidio, trastornos bipolares, y depresión).

Nuevos síntomas psicóticos o maniacos

Los estimulantes del CNS, a dosis recomendadas, pueden causar síntomas psicóticos o maniacos, por ejemplo alucinaciones, pensamiento delirante o manía en niños y adolescentes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía. Si ocurre alguno de estos síntomas considere la suspensión de VYVANSE. En un análisis conjunto de estudios a corto plazo, múltiples, controlados por placebo de estimulantes del CNS, ocurrieron síntomas psicóticos o maniacos en 0.1 % de los pacientes tratados con estimulantes del CNS en comparación con 0 % en pacientes tratados con placebo.

Supresión del crecimiento

Los estimulantes del CNS se han asociado con pérdida de peso y disminución de la tasa de crecimiento en pacientes pediátricos. Monitoree de cerca el crecimiento (peso y estatura) en pacientes pediátricos tratados con estimulantes del CNS, incluyendo Vyvanse. En un ensayo de 4 semanas, controlado por placebo de Vyvanse en pacientes con edades de 6 a 12 años de edad con ADHD, se presentó una disminución en el peso, relacionada con la dosis, en los grupos de Vyvanse en comparación con la ganancia de peso en el grupo placebo. Adicionalmente en estudios de otro estimulante, se presentó un retraso en el incremento de la estatura.

Vasculopatía periférica, que incluye fenómeno de Raynaud



Los estimulantes, incluyendo Vyvanse, se asocian con vasculopatía periférica, que incluye fenómeno de Raynaud. Los signos y síntomas son usualmente intermitentes y leves; sin embargo, muy raras secuelas incluyen ulceración digital y/o degradación del tejido blando. Efectos de vasculopatía periférica, que incluye fenómeno de Raynaud, fueron observados en informes post mercadeo en diferentes momentos y dosis terapéuticas en todos los grupos de edad durante todo el curso del tratamiento. Los signos y síntomas generalmente mejoran después de la reducción en la dosis o la suspensión del medicamento. Observación cuidadosa en cuanto a cambios digitales es necesaria durante el tratamiento con estimulantes. Evaluación clínica adicional (por ejemplo en referencia a reumatología) puede ser apropiada para ciertos pacientes.

Síndrome de serotonina

Síndrome de serotonina, una reacción potencialmente fatal, puede ocurrir cuando se usan anfetaminas en combinación con otros medicamentos que afectan los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos tal como los Inhibidores de monoamino oxidasa (MAOIs), Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), Inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (SNRIs), triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y raíz de San Juan. Se conoce que las anfetaminas y derivados de anfetaminas se metabolizan, en algún grado, por parte del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y despliegan una inhibición menor de metabolismo por CYP2D6 [ver Farmacología clínica 12.3]. El potencial de una interacción farmacocinética existe con la coadministración de los inhibidores de CYP2D6 los cuales pueden incrementar el riesgo con exposición aumentada al metabolito activo de Vyvanse (dextroanfetamina). En estas situaciones, considere un medicamento alternativo no serotoninérgico o un medicamento alternativo que no inhiba CYP2D6. Los síntomas de Síndrome de serotonina pueden incluir cambios en el estatus mental (por ejemplo agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo taquicardia, presión sanguínea lábil, mareo, diaforesis, rubor, hipertermia), síntomas neuromusculares (por ejemplo temblor, rigidez, mioclono, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones, y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo náusea, vómito, diarrea).

Se contraindica el uso concomitante de Vyvanse con medicamentos MAOI.

Suspenda el tratamiento con Vyvanse y cualquier agente serotoninérgico concomitante de forma inmediata si ocurren los síntomas de síndrome de serotonina, e inicie tratamiento sintomático de soporte. El uso concomitante de Vyvanse con otros medicamentos serotoninérgicos o inhibidores de CYP2D6 debería utilizarse solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial. Si se justifica clínicamente, considere iniciar VYVANSE con dosis más bajas,





monitoreando los pacientes en cuanto a aparición de síndrome de serotonina durante el inicio del medicamento o la titulación, e informando a los pacientes del incremento del riesgo para síndrome de serotonina.

Reacciones adversas:

Hipersensibilidad conocida a productos de anfetamina u otros ingredientes de Vyvanse

Crisis de hipertensión cuando se utiliza en forma concomitante con inhibidores de la Monoamino oxidasa

Dependencia de medicamentos

Reacciones cardiovasculares graves

Incrementos en presión sanguínea y frecuencia cardiaca

Reacciones psiquiátricas adversas

Supresión del crecimiento

Vasculopatía periférica, que incluye fenómeno de Raynaud

Síndrome de serotonina

Interacciones:

Inhibidores de la MAOI (MAOI)	
Impacto clínico	Los antidepresivos MAOI retardan el metabolismo de la anfetamina, incrementando el efecto de las anfetaminas sobre la liberación de norepinefrina y otras monoaminas desde los extremos nerviosos adrenérgicos causando dolor de cabeza y otros signos de crisis hipertensiva. Los efectos neurológicos tóxicos y la hiperpirexia maligna pueden ocurrir, algunas veces con resultados fatales.
Intervención	No administre VYVANSE durante o dentro de los siguientes 14 días a la administración de MAOI.
Ejemplos	selegilina, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina
Medicamentos serotoninérgicos	
Impacto clínico	El uso concomitante de VYVANSE y medicamentos serotoninérgicos incrementa el riesgo de síndrome de serotonina.
Intervención	Inicie con dosis más bajas y monitoree los pacientes en cuanto a signos y síntomas de síndrome de serotonina, particularmente durante el inicio de VYVANSE o incremento de la dosificación. Si ocurre síndrome de serotonina, suspenda VYVANSE y el medicamento serotoninérgico concomitante.
Ejemplos	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI), Inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (SNRI), triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona, Raíz de San Juan
Inhibidores de CYP2D6	
Impacto clínico	El uso concomitante de VYVANSE con inhibidores de CYP2D6 puede incrementar la exposición de dextroanfetamina, el metabolito activo de VYVANSE en comparación con el uso del medicamento sólo e incrementa el riesgo de síndrome de serotonina.





Intervención	Inicie con dosis más bajas y monitoree los pacientes en busca de signos y señales de síndrome de serotonina particularmente durante el inicio de VYVANSE y después de un incremento en la dosificación. Si ocurre el síndrome de serotonina, suspenda VYVANSE y el inhibidor de CYP2D6.
Ejemplos	paroxetina y fluoxetina (también medicamentos serotoninérgicos), quinidina, ritonavir.
Agentes alcalinizantes	
Impacto clínico	Agentes alcalinizantes urinarios pueden incrementar los niveles en sangre y potenciar la acción de anfetamina.
Intervención	Co administración de VYVANSE y Agentes alcalinizantes urinarios deberían evitarse.
Ejemplos	Agentes alcalinizantes urinarios (p. ej., acetazolamida, algunas tiazidas).
Agentes acidificantes	
Impacto clínico	Agentes acidificantes urinarios pueden disminuir los niveles de anfetaminas en sangre y su eficacia.
Intervención	Incremente la dosis con base en la respuesta clínica.
Ejemplos	Agentes acidificantes urinarios (p. ej., cloruro de amonio, fosfato ácido de sodio, sales de metenamina).
Antidepresivos tricíclicos	
Impacto clínico	Puede aumentar la actividad de agentes tricíclicos o simpaticomiméticos causando incrementos sorprendentes y sostenidos en la concentración de d-anfetamina en el cerebro; los efectos cardiovasculares pueden potenciarse.
Intervención	Monitoree de forma frecuente y ajuste o utilice terapia alternativa con base en la respuesta clínica.
Ejemplos	Desipramina, protriptilina

Vía de administración:

Via oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración:

Indicación	Dosis inicial	Programa de titulación	Dosis recomendada	Dosis máxima
ADHD (Pacientes adultos y pediátricos)	30 mg cada mañana	20 mg semanalmente	30 mg a 70 mg por día	70 mg por día

Impedimento renal severo: La Dosis máxima es 50 mg/día

Enfermedad renal de etapa final (ESRD): La Dosis máxima es 30 mg/día.



Tome Vyvanse de forma oral en la mañana con o sin alimento; evite las dosis de la tarde debido al potencial de insomnio. Vyvanse puede administrarse en una de las siguientes formas:

Información para las Cápsulas Vyvanse:

Trague las Cápsulas Vyvanse enteras, o Abra las cápsulas, vacíelas y mezcle todo el contenido con yogurt, agua o jugo de naranja. Si el contenido de la cápsula incluye cualquier polvo compacto, puede utilizarse una cuchara para separar el polvo. El contenido debería mezclarse hasta que se disperse completamente. Consuma toda la mezcla inmediatamente. No debería almacenarse. El ingrediente activo se disuelve completamente una vez se dispersa; sin embargo, una película que contiene los ingredientes inactivos puede permanecer en el vaso o contenedor una vez que se consuma la mezcla.

No tome menos de una cápsula por día. Una dosis única no debería dividirse.

Dosificación para el tratamiento de ADHD

La dosis inicial recomendada es de 30 mg una vez al día en la mañana en pacientes con edades entre 6 y superiores. La dosificación puede ajustarse en incrementos de 20 mg a intervalos aproximadamente semanales hasta una dosis máxima de 70 mg/día.

Dosificación en pacientes con Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (GFR 15 a < 30 mL/min/1.73 m²), la dosis máxima no debería exceder 50 mg/día. En pacientes con enfermedad renal de etapa final (ESRD, GFR < 15 mL/min/1.73 m²), la dosis máxima recomendada es de 30 mg/día.

Modificaciones en la dosificación debido a Interacciones con medicamentos

Los agentes que alteran el pH urinario pueden tener impacto sobre la excreción urinaria y alterar los niveles de anfetamina en sangre. Agentes acidificantes (por ejemplo ácido ascórbico) disminuyen los niveles en sangre, mientras que los agentes alcalinizantes (por ejemplo bicarbonato de sodio) incrementan los niveles en sangre. Ajuste la dosificación de Vyvanse en consecuencia.

Condición de venta:

Control especial, Vyvanse contiene lisdexamfetamina, un profármaco de anfetamina, una sustancia controlada de la Lista II.

Así mismo, el inserto, la información para prescribir y la declaración sucinta se deben ajustar a la indicación aprobada y allegar junto con la solicitud del registro sanitario.





Norma farmacológica: 19.14.0.0.N10

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

3.1.6.2 XOLTAP (Tapentadol 25 mg Tableta Recubierta)

Expediente : 20149195
Radicado : 20181160162
Fecha : 10/03/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene Tapentadol Clorhidrato 29,120 mg equivalente a Tapentadol 25 mg

Forma farmacéutica:
Tableta recubierta

Indicaciones:

Indicado para el manejo del dolor agudo de cualquier etiología, de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones:

- Insuficiencia respiratoria.
- Depresión respiratoria.
- EPOC.
- Asma bronquial aguda o severa.
- Hipercapnia.
- Íleo paralítico.
- Traumatismo craneano con hipertensión intracraneal.
- Pacientes comatosos.
- Pacientes tratados con drogas psicotrópicas o analgésicos de acción central.
- Pacientes con intoxicación aguda por alcohol o hipnóticos.
- Pacientes en manejo con inhibidores de la MAO o que los hayan consumido durante los últimos 14 días





Precauciones y advertencias:

- Como ocurre con otros fármacos que tienen actividad agonista del receptor mu-opioide, Tapentadol tiene potencial de abuso. Se debe tener en consideración cuando se prescriba o suministre en situaciones donde exista una inquietud sobre un alto riesgo de uso incorrecto, abuso o uso recreativo. Todos los pacientes tratados con fármacos que tengan actividad agonista del receptor mu-opioide deberán ser monitoreados de forma cercana para detectar la aparición de signos de abuso y adicción
- A dosis elevadas o en pacientes con sensibilidad a los agonistas del receptor mu-opioide, Tapentadol puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis. Debe administrarse con precaución a pacientes con anomalías de las funciones respiratorias. En caso de presentarse depresión respiratoria, deberá ser tratada como cualquier depresión respiratoria inducida por un agonista del receptor mu-opioide.
- No deberá utilizarse en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono como quienes presenten evidencias de aumento en la presión intracraneal, trastornos en la conciencia o coma. Los analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden ocultar el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico.
- Tapentadol no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, y dichos pacientes fueron excluidos de estudios clínicos. sin embargo, como ocurre con otros analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide, debe ser prescrito con precaución en pacientes con un historial de trastornos convulsivos o cualquier condición que pueda poner al paciente en riesgo de sufrir convulsiones.
- El principio activo propuesto no ha sido evaluado en estudios controlados de eficacia en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.
- Sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada mostraron un incremento de 2 y 4 veces en la exposición sistémica respectivamente, comparados con los sujetos con función hepática normal. Tapentadol deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, especialmente al inicio del tratamiento. No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.
- Los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden causar espasmo del esfínter de Oddi. Tapentadol deberá utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda.
- Puede afectar la capacidad de conducir o utilizar maquinarias.

Reacciones adversas:





Las reacciones adversas principalmente reportadas (>10%) son náuseas, mareos, vómitos y somnolencia. Las razones más comunes de interrupción del tratamiento debida a reacciones adversas son mareos, náuseas, vómito, somnolencia y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas clasificadas por órganos o sistemas y frecuencia son.

- Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómito, estreñimiento. Poco frecuentes: boca seca, dispepsia, molestias abdominales, alteración del vaciado gástrico
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuentes: fatiga, sofocos, irritabilidad, edema, síndrome de abstinencia de drogas, sensación de embriaguez
- Infecciones e infestaciones: Poco frecuentes: nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario
- Trastornos del metabolismo y nutrición: Poco frecuentes: disminución del apetito
- Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: mareos, somnolencia. Poco frecuentes: temblor, letargo, hipoestesia, parestesias, alteraciones de la atención, sedación, disartria, disminución del nivel de consciencia, pérdida de memoria, ataxia, presíncope, síncope, coordinación anormal, convulsiones.
- Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: insomnio, estado de confusión, sueños anormales, ansiedad, euforia, desorientación, agitación, ansiedad, nerviosismo, pensamiento anormal
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: prurito. Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito generalizado, urticaria
- Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: taquicardia, disminución de la frecuencia cardíaca
- Trastornos del sistema inmune: Poco frecuentes: hipersensibilidad
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: contracciones musculares involuntarias, sensación de pesadez
- Trastornos oculares: Poco frecuentes: alteraciones de la vista
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: disminución de la saturación de oxígeno, tos, disnea, depresión respiratoria
- Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: vacilación urinaria, polaquiuria
- Trastornos vasculares: Poco frecuentes: hipotensión
- Analítica: Poco frecuentes: aumento de la gamma-glutamyltransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, y aumento de la aspartato aminotransferasa.

Los antagonistas de los opiáceos, la naloxona o el nalmefeno, son antídotos específicos para la depresión respiratoria que resulta de una sobredosis de opiáceos. Estos agentes deben administrarse con precaución a los pacientes de los que se sabe





o se sospecha que son físicamente dependientes del tapentadol. En tales casos, una reversión abrupta o completa de los efectos opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia agudo.

Interacciones:

- Debido a su actividad agonista m- opioide, Tapentadol puede tener efectos aditivos cuando se usa en conjunto con alcohol, otros opioides, o fármacos que causan depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda. Puede inducir coma e incluso la muerte.
- Tapentadol está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o que los han tomado en los últimos 14 días debido a los posibles efectos aditivos en los niveles de norepinefrina, que pueden resultar en eventos adversos cardiovasculares.
- El uso simultáneo de Tapentadol y otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), incluyendo sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes y el alcohol, puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma.
- Se han reportado casos de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de Tapentadol y fármacos serotoninérgicos (por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, ISRS). Se recomienda precaución cuando Tapentadol se administra conjuntamente con otros medicamentos que puedan afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos como ISRS, IMAO y triptanos.
- El uso concomitante de Tapentadol con un agonista/antagonista opioide (por ejemplo, butorfanol, nalbufina, y pentazocina) o con agonistas parciales (por ejemplo, buprenorfina) puede precipitar los síntomas de abstinencia mixta.
- El uso de Tapentadol con fármacos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de retención urinaria y o estreñimiento severo, que puede conducir a íleo paralítico.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Tapentadol 25 mg, vía oral, es una a dos tabletas cada 4 a 6 horas, según sea necesario.

Se debe ingerir la tableta entera, no se deben masticar.

Conservar dentro de su empaque, bien sellado, a temperatura ambiente que no supere los 30°C. Mantener fuera del alcance de los niños. En caso de una ingesta inadecuada o sobredosificación consulte inmediatamente al servicio de urgencias.





Grupo etario: Hombres y mujeres mayores de 18 años.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante Acta No. 20181160162

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información adicional con datos más robustos de la concentración y forma farmacéutica propuesta, que incluya la significancia estadística de los resultados de eficacia, puesto que el estudio presentado no permite hacer una evaluación favorable de la concentración y forma de liberación solicitada frente a las ya aceptadas.

3.1.6.3 ASERTIA

Expediente : 20149208
 Radicado : 20181160423
 Fecha : 10/08/2018
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:
Cada Dispositivo Intrauterino (DIU) contiene 52mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica:
Dispositivo Intrauterino (DIU). Sistema Intrauterino de liberación hormonal- estéril

Indicaciones:
 Anticoncepción en mujeres en edad fértil, entre 18-40 años.
 Menorragia idiopática.
 Profilaxis de la hiperplasia de endometrio.

Contraindicaciones:

Absolutas:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto





- Enfermedad maligna del tracto genital
- Hemorragia vaginal anormal no diagnosticada
- Resultados anormales en la citología
- Infecciones del tracto genital.
- Enfermedades de transmisión sexual durante los últimos 12 meses (excepto la vaginitis bacteriana, infección por herpes repetida, hepatitis B).
- Aborto con infecciones durante los últimos 3 meses
- Enfermedad pélvica inflamatoria aguda o recurrente.
- Malformaciones uterinas (congénitas o adquiridas)
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo
- Endometritis posparto
- Cervicitis
- Anomalía uterina congénita o adquirida
- Condiciones asociadas con susceptibilidad incrementada a las infecciones
- Enfermedad hepática grave o tumor hepático

Precauciones y advertencias:

- El médico debe aclarar el concepto erróneo del paciente que Eloira/Asertia no protege contra la infección por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.
- Sangrado o manchado entre períodos puede ocurrir durante las primeras semanas después de la inserción. Si continúa o es severo se debe consultar a un médico.
- Se pueden producir calambres después de la inserción, generalmente durante un corto período de tiempo, pero pueden durar varias horas o incluso días. Esto puede aliviarse tomando tabletas analgésicas, usando compresas calientes en el abdomen y/o realizando ejercicio moderado.
- Se debe revisar periódicamente la presencia de los hilos sobresaliendo del cuello uterino, especialmente después de la menstruación. En caso de sospecha de expulsión, consultar al médico.
- Pasados los cinco años de uso, se deberá consultar al médico para continuar con una anticoncepción adecuada.
- Si hay dolor abdominal, dolor durante el coito, infecciones (como gonorrea), secreción anormal, fiebre, escalofríos, consultar a un médico.
- No se recomienda utilizar en mujeres lactando.
- Utilizar con precaución en mujeres que sufren de migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria, cefalea severa, aumento imponente en la tensión arterial o sospecha/confirmación de neoplasia dependiente de hormonas (cáncer de seno), o enfermedad arterial severa previa o activa como infarto del miocardio o embolia.





- Utilizar con cuidado en mujeres con enfermedad cardiaca congénita o valvular que tengan riesgo de endocarditis. Se debe administrar profilaxis antibiótica con la inserción o remoción del DIU.
- Puede afectar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes en riesgo deben ser observados.
- Se debe excluir una patología endometrial antes de la inserción del DIU.
- Puede haber un ligero aumento en el riesgo de padecer un evento tromboembólico.
- Si aparece ictericia, se sugiere retirar el DIU.
- Puede haber cambios en la visión o la tolerancia al uso de lentes de contacto. En caso que esto ocurra se deberá contactar con un oftalmólogo.
- Pacientes con antecedentes de depresión pueden recaer

Reacciones adversas:

- Incomodidad durante la colocación: puede causar mareos, debilidad, sangrado o calambres durante la colocación
- Expulsión
- Amenorrea: si dura por más de 6 semanas, se recomienda consultar a un médico.
- Los eventos adversos más comunes consisten en manchado, sangrado o aumento de la descarga vaginal.
- Los primeros meses (3-6 meses) puede ocurrir un patrón menstrual irregular, posteriormente la menstruación se vuelve más corta y leve.
- Muchas mujeres presentan calambres durante y después de la inserción que puede durar hasta 2 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas al uso de sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel son las siguientes:

- Muy frecuentes (> 1/10): Cefalea, Dolor abomino-pélvico, Alteraciones en el patrón y la cantidad del sangrado menstrual, Manchado, Oligomenorrea o amenorrea. Vulvovaginitis y Secreción genital.
- Frecuentes (> 1/100 < 1/10): Migraña, Nauseas, Acné, Hirsutismo, Dolor de espalda, Infecciones del aparato genital superior femenino, Quistes ováricos, Dismenorrea, Mastalgia y Expulsión del sistema hormonal intrauterino.
- Poco frecuentes (> 1/1000 < 1/100): Alopecia
- Raras: (> 1/10000 < 1/1000): Perforación uterina.





Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Interacciones:

Eloira/Asertia es un sistema hormonal intrauterino que contiene una matriz activa de Levonorgestrel, cuyo principal mecanismo de acción es local. Por esta razón no se esperan interacciones medicamentosas sistémicas, asociadas al uso de Eloira/Asertia.

Sin embargo, se debe hacer mención de que el metabolismo de las progestinas se aumenta cuando se hace uso concomitante de medicamentos inductores de la actividad del citocromo p450. A la fecha, no se sabe si la eficacia anticonceptiva de los sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel, se llegase a afectar por el consumo de medicamentos inductores del citocromo p450 como anticonvulsivantes (Fenobarbital, Fenitoína o Carbamazepina) o antimicrobianos (Rifampicina, Rifabutina, Nevirapina, Efavirenz).

Vía de administración:

Intrauterina por vía vaginal

Dosificación y Grupo etario:

La pauta de administración de Levonorgestrel 52 mg, DIU/SIU hormonal, consiste en la inserción intrauterina de 1 dispositivo, en cualquier momento del ciclo, por parte de un profesional de la salud entrenado, que puede permanecer in útero por un periodo de hasta 5 años. Se deben tomar todas las medidas de antisepsia.

Inmediatamente tras la inserción el dispositivo comenzará a proveer protección contra el embarazo.

Preparación previa a la inserción:

Antes de insertar Eloira/Asertia, se recomienda que se informe al usuario sobre este método de anticoncepción y el proceso de inserción. Se deben usar técnicas asépticas en todo momento, incluido el uso de equipo y guantes estériles.

Antes de la inserción, la vagina y el cuello uterino deben limpiarse con una solución antiséptica.

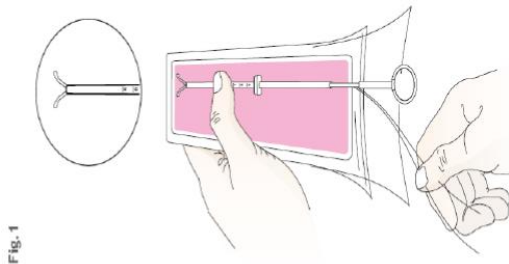


El cuello uterino debe visualizarse mediante un espéculo y su labio anterior debe ser agarrado con un tenáculo. La tracción suave en el tenáculo va a tender a reducir el ángulo entre el cuello uterino y la cavidad endometrial y facilitará en gran medida la introducción del DIU. El tenáculo debe permanecer en el cuello uterino a lo largo de la inserción para que la tracción en el cuello uterino se pueda mantener. El DIU debe introducirse en la cavidad endocervical hasta que llegue al fondo.

Procedimiento de inserción:

- Asegurarse de que el brazo vertical del marco esté completamente dentro del tubo de inserción.
- Colocar el paquete sobre una superficie limpia, dura y plana. Abrir parcialmente el empaque plástico desde el extremo marcado como 'ABIERTO' aproximadamente hasta exponer el extremo inferior del tubo de inserción.
- Como se muestra en la Fig.1, mientras se sujeta firmemente el tubo con una mano, se debe tirar de los hilos hasta que los brazos estén doblados dentro del tubo de inserción.

Figura 1.



Fijando la brida con una mano, mover el tubo de inserción como se muestra en la Fig. 2. Eloira/Asertia ahora está listo para la inserción. Retirar la cubierta restante del paquete y levantar el tubo cargado, manteniéndolo horizontal para que el marco o tubo no se caiga. Se debe cuidar que el conjunto no toque alguna superficie no estéril que pueda contaminarlo.

Figura 2.

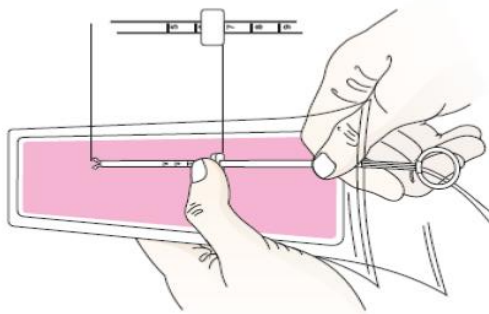


Fig. 2

Suavemente, introducir Eloira/Asertia a través del canal cervical y avanzar hacia arriba hasta que la brida entre en contacto con el cuello uterino. La brida debe estar en el plano horizontal como se muestra en la Fig. 3.

Figura 3.

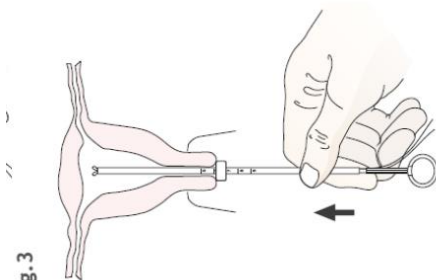


Fig. 3

Sosteniendo el anillo, retirar el tubo de inserción como se muestra en la Fig. 4 para permitir la salida de la brida.

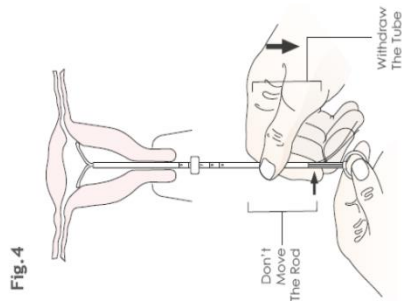
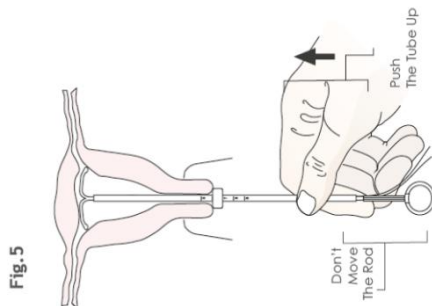


Figura 4.

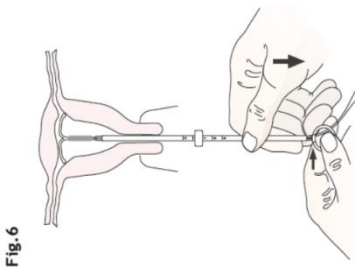
Avanzar el tubo de inserción hasta que la brida toque el cuello uterino de nuevo. Eloira/Asertia ahora está en contacto con el fondo como se muestra en la Fig. 5.

Figura 5.



Para liberar el dispositivo completamente del tubo de inserción, sostener firmemente el anillo y retirar el tubo hacia el anillo, como se muestra en la Fig. 6.

Figura 6.



Retirar suavemente el anillo primero (sostener el tubo de inserción al quitar el anillo), y luego el tubo de inserción del cuello uterino. Cortar los hilos para que sobresalgan solo 3-4 cm en la vagina como se muestra en la Fig. 7.

Figura 7.

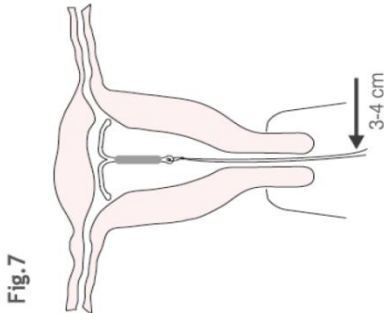


Fig.7

Eloira/Asertia debe ser removido por un proveedor de atención médica capacitado. Esto se puede hacer de manera fácil y segura en la clínica y toma solo unos minutos. La eliminación se efectúa tirando suavemente de uno de los hilos expuestos. La fuerza excesiva al tirar de los hilos podría provocar la rotura de éstos. Durante la extracción se pueden presentar calambres o sangrado.

Eloira/Asertia DIU (Dispositivo Intrauterino) /SIUH (Sistema Intrauterino Hormonal) debe estar protegido del calor, la luz del sol, el agua y las descargas mecánicas. Debería ser almacenado debajo de 30 ° C protegido de la luz solar directa y la humedad.

Grupo etario:

Indicado como método anticonceptivo en mujeres en edad fértil entre 18-40 años.

No existe ninguna indicación relevante para el uso de Eloira/Asertia antes de la menarquia y no se ha estudiado en mujeres mayores de 65 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica



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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181160423

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

3.1.6.4. ALGESTAR

Expediente : 20142518
 Radicado : 20181054502 / 20181159476
 Fecha : 09/08/2018
 Interesado : Procaps S.A.
 Fabricante : Procaps S.A.

Composición:

Cada Cápsula de Gelatina Blanda con cubierta entérica contiene vitamina a palmitato 1.700.00 UI/g equivalente a vitamina a 2664 UI, tiamina mononitrato (vitamina b1) 3 mg, riboflavina (vitamina b2) 3,4 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina b6) 10 mg, vitamina b12 (cianocobalamina) 2,2 mcg, ascorbato de sodio equivalente ácido ascórbico 70 mg, vitamina d3 1.000.000 UI/g equivalente a vitamina d3 1000 UI, nicotinamida 17 mg, Ácido fólico 600 mcg, Carbonato de calcio pesado (40% ca) equivalente a calcio 125mg, Bisgliscinato ferroso 20 % equivalente a hierro 30 mg, óxido de zinc (80,35 % zn) equivalente a zinc 15 mg, dl- alfatocoferil acetato equivalente a vitamina E 10 UI, ácidos omega 3 fish oil tg 68% (8/60) equivalente a: EPA 23,5 mg, DHA 200 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina con cubierta entérica

Indicaciones: Complemento multivitamínico prenatal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a la soja, los cacahuets o a algunos de los excipientes.

Precauciones y advertencias: El exceso de Retinol causa alteraciones de las membranas biológicas cuando la cantidad que se ingiere excede la capacidad de



unión a la proteína de unión del Retinol (RBP), produciendo dolor, fragilidad ósea, piel seca, alopatía, anorexia e irritabilidad. La hipervitaminosis D puede causar calcificación excesiva de los huesos y tejidos blandos.

Se debe considerar la ingesta de las mismas vitaminas de otras fuentes incluyendo complementos alimenticios y medicaciones concomitantes.

La tiamina y/o piridoxina pueden producir resultados falsamente positivos en las determinaciones de urobilinógeno que utilizan el reactivo de Ehrlich.

La nicotinamida puede producir sustancias fluorescentes que causan falsas elevaciones en algunas determinaciones fluorimétricas de catecolaminas urinarias.

Los pacientes con diabetes mellitus deben tener precaución por el contenido nicotinamida, que podrían interferir en los niveles de glucosa.

En caso de úlcera péptica se requiere precaución por el contenido de nicotinamida. Los pacientes con nefrolitiasis o urolitiasis deben tener precaución cuando emplean suplementos vitamínicos ya que el calcio, ácido ascórbico y vitamina D pueden tener efecto en la formación de cálculos.

El uso de Ácidos omega 3 no excluye la necesidad de vigilancia, generalmente necesaria en esta clase de pacientes pues puede aumentar el tiempo de sangría. Debe considerarse el aumento del tiempo de sangría en pacientes con un alto riesgo de hemorragia (a causa de traumatismo grave, cirugía, etc.).

Reacciones Adversas:

Se han reportado náuseas, vómitos, diarrea, hepatotoxicidad, lesiones dérmicas, taquicardia e hipertensión, rubor y sensación de calor en cara, cuello y oídos después del tratamiento con niacinamida. En algunas ocasiones, la vitamina C puede incrementar la excreción de oxalato y producir nefrolitiasis y llevar hemólisis a pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa. Altas dosis de piridoxina se han asociado a neuropatía. El uso de riboflavina se ha asociado a orina amarilla-naranja o decoloración de la orina. Grandes dosis de tiamina se han asociado a prurito y dolor; rara vez, a reacciones anafilácticas. Diarrea, dolor abdominal y constipación se reportan con dosis elevadas de hierro.

Interacciones:

Vitamina A

La absorción de vitamina A en el tubo digestivo se reduce en presencia de neomicina, colestiramina o parafina líquida.



Existe un aumento del riesgo de hipervitaminosis A si esta vitamina se coadministra con retinoides sintéticos tales como acitretina, isotretinoína y tretinoína.

Vitamina D3

Si se coadministra vitamina D con diuréticos tiazídicos y calcio, aumenta el riesgo de hiperalcemia.

En pacientes tratados simultáneamente con estos fármacos deben controlarse las concentraciones plasmáticas de calcio.

Vitamina E

Diversos fármacos intervienen en la absorción de Vitamina E, entran los que se encuentran la Colestiramina, el Colestipol y el Orlistat. Unas dosis altas de Vitamina E pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes orales.

Vitamina C

El ácido ascórbico aumenta la absorción de hierro en los estados de déficit de hierro.

Tiamina

La tiamina puede verse reducida por el uso a largo plazo con los siguientes medicamentos: fenitoína, penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, derivados de las tetraciclinas, diuréticos de asa, fluoroquinolonas, derivados de sulfonamidas y trimetoprim.

Riboflavina

Niveles de Riboflavina son disminuidos por las interacciones con los antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, anticonceptivos orales y medicamentos contra la malaria.

Nicotinamida

Cuando el ácido nicotínico se administra simultáneamente con estatinas existe el riesgo de desarrollo de miopatía o rabdomiólisis. El ácido nicotínico aumenta los requerimientos de insulina o de hipoglucemiantes orales.

Piridoxina

La Piridoxina reduce los efectos de la Levodopa, pero esto no se observa si también se administra un inhibidor de la dopa descarboxilasa. La Piridoxina reduce la actividad de la altretamina. También se ha descrito que disminuye las concentraciones séricas de fenobarbital. Son numerosos los fármacos que aumentan las necesidades de Piridoxina; estos fármacos son la isoniazida, penicilamina y los anticonceptivos orales.

Ácido Fólico

Los estados carenciales de folato los producen cierto número de fármacos, incluidos antiepilépticos, anticonceptivos orales, fármacos antituberculosos, alcohol y



antagonistas del ácido fólico como aminopterina, metotrexato, pirimetamina, trimetoprima y sulfamidas.

El ácido folínico no debe utilizarse con un antagonista del ácido fólico tales como metotrexato, ya que puede anular el efecto del antagonista. El ácido folínico aumenta la toxicidad, tal como la acción antineoplásica, de fluorouracilo, especialmente en el tracto gastrointestinal.

Vitamina B12

La neomicina, el ácido aminosalicílico, los antagonistas de los receptores H2 de la histamina y la colchicina reducen la absorción de la vitamina B12 en el tubo digestivo. La administración concurrente de anticonceptivos orales puede reducir las concentraciones séricas.

Las concentraciones séricas pueden disminuir mediante el uso de anticonceptivos orales. Cloranfenicol parenteral puede atenuar el efecto de la vitamina B12 en la anemia.

Hierro

Las sales de hierro no se absorben bien por vía oral, y la comida puede deteriorar aún más su absorción.

Las sustancias que contienen calcio y magnesio, incluidos antiácidos y suplementos minerales, bicarbonatos, carbonatos, oxalatos o fosfatos, también pueden deteriorar la absorción de este mineral mediante la formación de complejos insolubles.

De forma similar, la absorción tanto de sales de hierro como de tetraciclinas disminuye cuando se administran simultáneamente por vía oral. Si se requiere tratamiento con ambos fármacos, debe transcurrir un intervalo de 2 a 3 horas entre la administración de ambos.

Algunas sustancias, como el ácido ascórbico y el ácido cítrico, aumentan la absorción de este mineral.

Zinc

La absorción de zinc disminuye con los suplementos de hierro, penicilamina, preparados con fósforo y tetraciclinas. Los suplementos de zinc reducen la absorción de cobre, fluoroquinolonas, hierro, penicilamina y tetraciclinas.

Calcio

Se ha producido hipercalcemia cuando las sales se administran junto a diuréticos tiazídicos o la vitamina D. El salvado disminuye la absorción gastrointestinal de calcio y por lo tanto puede disminuir la eficacia de los suplementos de calcio. Los corticoides reducen también la absorción de calcio.





El calcio aumenta los efectos de los glucósidos digitalicos sobre el corazón y pueden provocar intoxicación digitálica.

Las sales de calcio reducen la absorción de otros fármacos como bifosfonatos, fluoruros, algunas fluoroquinonas y tetraciclinas, por lo que se recomienda espaciar al menos 3 horas la administración.

Acidos Omega-3

Los acidos omega-3 tienden a aumentar el tiempo de sangría. Acidos omega-3 se ha administrado conjuntamente con warfarina sin que se hayan producido complicaciones hemorrágicas. No obstante, ha de controlarse el tiempo de protrombina al administrar Acidos omega-3 conjuntamente con warfarina o al suspenderse el tratamiento con Acidos omega-3.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: 1 cápsula al día tomada con el almuerzo

Condición de venta: Venta Libre

Historial comercial: No Reporta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008442 emitido mediante Acta No. 17 de 2018, numeral 3.1.6.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación Farmacológica para Nueva Concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al Acta No. 17 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto previo y recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia puesto que no allegó estudios con la composición de la asociación en la indicación solicitada que permita evaluar la real eficacia y seguridad del producto en un embarazo de curso normal.

3.1.6.5 SLINDA

Expediente : 20142146
 Radicado : 20181048753 / 20181150090
 Fecha : 27/07/2018
 Interesado : Exeltis S.A.S.





Composición: Cada tableta contiene 4mg de Drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Anticoncepción oral

Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda, en las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de Slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Trastorno tromboembólico venoso activo
- Enfermedad arterial y cardiovascular actual o en el pasado (p. ej. infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica)
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo
- Insuficiencia suprarrenal
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas sensibles a los esteroides sexuales
- Hemorragia vaginal no diagnosticada antes del tratamiento

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

Precauciones y advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se deben sopesar en cada caso concreto los beneficios del empleo de Slinda frente a los posibles riesgos para cada mujer, y comentar estos aspectos con la mujer antes de que decida comenzar a tomar Slinda. Si alguna de estas afecciones se agrava o agudiza o aparece por primera vez, la mujer debe comunicárselo a su médico. El médico deberá decidir entonces si se debe suspender la administración de Slinda.

Hiperpotasemia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos no es de esperar un aumento de los niveles de potasio. No obstante, se recomienda monitorizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presenten insuficiencia renal y niveles séricos de potasio previos al tratamiento en la zona alta de los valores de referencia y durante el uso concomitante de medicamentos que aumenten el potasio.





De los estudios epidemiológicos se desprenden pocas evidencias de una asociación entre los anticonceptivos con progestágeno solo y un mayor riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral. Por el contrario, el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y cerebrales está relacionado con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, el riesgo de accidente cerebrovascular puede verse ligeramente aumentado con anticonceptivos de progestágeno solo.

Aunque no es estadísticamente significativo, algunos estudios indican que puede haber un riesgo ligeramente mayor de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de anticonceptivos con progestágeno solo. Los factores de riesgo generalmente reconocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes personales o familiares (TEV en un hermano o padre/madre a una edad relativamente temprana), la edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor.

El mayor riesgo de tromboembolismo en el puerperio debe ser considerado y las mujeres con antecedentes de tromboembolismo deben ser conscientes de la posibilidad de recurrencia.

El tratamiento debe suspenderse de inmediato si hay síntomas de un acontecimiento trombótico arterial o venoso o si se sospecha de ello, y debe considerarse la interrupción de Slinda en caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad.

Metabolismo óseo

El tratamiento con Slinda conduce a la disminución de los niveles séricos de estradiol, a un nivel correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si la disminución en los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es especialmente preocupante durante la adolescencia y la adultez temprana, un período crítico de acumulación ósea. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá la masa ósea máxima y aumentará el riesgo de fractura en la vida posterior. Por lo tanto, el médico tratante debe ponderar los beneficios de Slinda contra los posibles riesgos para cada paciente, teniendo en cuenta también la presencia de factores de riesgo significativos para la osteoporosis

Cáncer de mama

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales (AO), usando principalmente





anticonceptivos de estrógeno y progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias, que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de padecer cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo es posiblemente de similar magnitud al asociado a anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, para los anticonceptivos con progestágeno solo la evidencia está basada en poblaciones mucho menores de usuarias y, por lo tanto, menos concluyente que la basada en usuarias de AOC. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AO en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

Tumores

En raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de sustancias hormonales. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Debe considerarse la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Embarazo ectópico

La protección frente al embarazo ectópico con los anticonceptivos con progestágeno solo tradicionales no es tan alta como con los anticonceptivos orales combinados, lo que ha sido asociado a la presencia de ovulaciones más frecuentes durante la utilización de anticonceptivos con progestágeno solo. A pesar del hecho que Slinda inhibe la ovulación de forma continua, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo ectópico al realizar el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Función hepática

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de Slinda hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. Si esto ocurre, la paciente debe remitirse a un especialista para que sea examinada y aconsejada.

Diabetes





Aunque los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda. En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, en especial durante los primeros meses de uso.

Otras afecciones

Si se desarrolla una hipertensión mantenida durante la administración de Slinda, o si un aumento significativo en la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Slinda.

Como no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer hepático, debería realizarse una evaluación beneficio/riesgo individual en las mujeres con cáncer hepático si Slinda se considera para la anticoncepción oral en estas mujeres.

Como con cualquier otro anticonceptivo hormonal, ocasionalmente se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando Slinda.

Se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, pero la evidencia de su asociación con el uso de progestágenos no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis y angioedema hereditario.

Los comprimidos activos de color blanco contienen 17,50 mg de lactosa anhidra por comprimido y los comprimidos de placebo verdes, 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Slinda, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y las por las advertencias





También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Cambios en el patrón de la hemorragia menstrual

Durante el uso de Slinda, pueden producirse trastornos de sangrado. Si la hemorragia es muy frecuente e irregular, se debe considerar otro método anticonceptivo. Si los síntomas persisten, debe descartarse una causa orgánica.

El manejo de la amenorrea durante el tratamiento depende de si los comprimidos se tomaron de acuerdo con las instrucciones y puede incluir una prueba de embarazo.

El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos con progestágeno solo puede disminuir, p. ej., en el caso de olvido en la toma de los comprimidos, trastornos gastrointestinales o uso de medicación concomitante.

Reacciones adversas:

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se han comunicado en ensayos clínicos con Slinda.

Todas las reacciones adversas están ordenadas según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia; 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 frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Infección micótica vulvovaginal	Herpes labial	





<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia ferropénica	
<i>Trastornos endocrinos</i>		Trastorno de la función tiroidea Aumento de la hormona estimulante del tiroides en la sangre		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento de peso	Cambios en el apetito	Reducción del nivel de triglicéridos en sangre	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareos Vértigo Hyperestesia Migraña	Parosmia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Alteraciones emocionales y del estado de ánimo Trastornos del deseo sexual	Síntomas de ansiedad Depresión	Anorgasmia Perturbación en la atención Hiperactividad psicomotora	
<i>Trastornos oculares</i>			Intolerancia a las lentes de contacto	
<i>Trastornos cardíacos</i>			Taquicardia	
<i>Trastornos vasculares</i>		Sofocos	Fluctuación de la tensión arterial Epistaxis	





<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Estreñimiento	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Elevación de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Adenoma hepático Dolor hepático	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Acné	Alopecia Hiperhidrosis Erupción Seborrea Trastorno	Dermatitis alérgica Eccema Hirsutismo Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Poliuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Dolor mamario Alteraciones de la hemorragia uterina Hemorragia vaginal	Amenorrea Neoplasia benigna de mama Dismenorrea Menstruación irregular Quiste mamario Sequedad vulvovaginal		Leiomiomas uterinos
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Condiciones asténicas Edema periférico	Sensación anómala	





<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre Aumento de la gamma-glutamyltransferasa	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	
--------------------------------------	--	--	--	--

Interacciones:

Las interacciones entre los anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden producir un sangrado por disrupción y/o fallo del anticonceptivo. Las siguientes interacciones se han citado en la literatura (principalmente con anticonceptivos combinados, pero ocasionalmente también con anticonceptivos sólo con progestágeno).

Efectos de otros medicamentos sobre Slinda

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, pueden producirse interacciones entre Slinda y otros medicamentos inductores de las enzimas microsomales, lo que puede provocar un aumento en el aclaramiento de las hormonas sexuales. Los medicamentos inductores de las enzimas microsomales son las hidantoinas (p. ej., fenitoína), barbitúricos (p. ej., fenobarbital), primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentán y medicación para el VIH (por ejemplo, ritonavir, nevirapina, nelfinavir) y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, rifabutina, felbamato, griseofulvina y productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Si se produce dicha interacción, la inducción enzimática máxima generalmente no se detecta durante 2-3 semanas, pero puede continuar durante al menos 4 semanas después de la suspensión del tratamiento.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos medicamentos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de Slinda. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y durante los 28 días siguientes a su suspensión. En mujeres sometidas a tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción, no hormonal.

Los principales metabolitos de la drospirenona, el principio activo de Slinda, en plasma humano se generan con una escasa participación del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que los inductores e inhibidores de esta enzima influyan en el metabolismo de la drospirenona.





Efectos de Slinda sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales, como Slinda, pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos o tisulares pueden aumentar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Basándose en estudios in vitro y en estudios de interacción in vivo, realizados en voluntarias que empleaban omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, se establece que es poco probable que se produzca una interacción de drospirenona con el metabolismo de otros principios activos.

Otras formas de interacción

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINEs no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio en datos publicados. No ha sido estudiado el uso concomitante de Slinda con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento.

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, durante el tratamiento con carbón activado, la absorción de Slinda puede reducirse y en consecuencia también la eficacia anticonceptiva. En estas circunstancias, pueden aplicarse las recomendaciones para los casos de olvido de la toma de algún comprimido.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:
Cómo tomar Slinda

Se debe tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos: un comprimido blanco activo diariamente durante los primeros 24 días y un comprimido verde inactivo diariamente durante los 4 días siguientes. Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora de forma que el intervalo



entre dos comprimidos sea siempre de 24 horas. Los comprimidos deben tomarse en el orden que se indica en el blíster. Se proporcionan pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. La mujer debe elegir la pegatina que comienza con el día en que empieza a tomar los comprimidos y pegarla en el blíster.

El primer comprimido del tratamiento se tomará el primer día de la menstruación. La toma de comprimidos es continua. Debe iniciarse el siguiente envase inmediatamente después de terminar el envase anterior, sin una interrupción en la toma diaria de comprimidos.

Cómo se debe empezar a tomar Slinda

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal anteriormente (en el mes anterior)

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). Si lo hace de esta manera, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales.

Tras un aborto en el primer trimestre

Después de un aborto en el primer trimestre se recomienda empezar a tomar Slinda inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre

El tratamiento anticonceptivo con Slinda después del parto puede iniciarse antes de que vuelvan las menstruaciones Si han transcurrido más de 21 días, debe descartarse el embarazo y se debe usar un método anticonceptivo adicional durante la primera semana.

Para sustituir a un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe empezar a tomar Slinda preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) de su AOC previo o el día de la extracción de su anillo vaginal o parche transdérmico. En estos casos, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional.

La mujer también podría empezar a tomar Slinda a más tardar al día siguiente del periodo habitual sin comprimidos, sin parche, sin anillo o de comprimidos de placebo del anticonceptivo hormonal combinado anterior, pero durante los primeros 7 días de toma de los comprimidos se recomienda utilizar un método de barrera adicional.





Para sustituir a un método basado exclusivamente en progestágenos (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o a un sistema intrauterino liberador de progestágenos (SIU)

La mujer puede sustituir la píldora de progestágenos solos por Slinda cualquier día y debe comenzar a tomar Slinda el día siguiente. Si se trata de un implante o un SIU, la mujer puede empezar a tomar Slinda el mismo día de su retirada. Si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección.

Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Si la mujer se retrasa menos de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si se retrasa más de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días.
2. Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

- **Semana 1**

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén del intervalo usual de toma de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Semana 2**

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de un comprimido, se le debe aconsejar que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

- **Semana 3**





El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del intervalo de 4 días sin toma de comprimidos. No obstante, ajustando el calendario de toma de comprimidos aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la mujer que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. El siguiente envase debe iniciarse tan pronto como se termine el envase actual, es decir, no debe dejarse ningún día sin tomar los comprimidos entre los envases. Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.

2. También se puede parar la toma de los comprimidos del envase actual. Entonces la mujer debe estar durante un intervalo de 4 días como máximo sin tomar comprimidos, incluidos los días en que olvidó el/los comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido (sustitutivo) lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual en que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos, "Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la usuaria no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s adicionales necesarios de otro envase.

La seguridad y eficacia de Slinda en mujeres adolescentes (desde la menarquia hasta los 18 años) no ha sido aún establecida





Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007885 emitido mediante Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.6.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181150090
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181150090

CONCEPTO: Revisada y analizada globalmente la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que no se despejan las dudas sobre el balance de seguridad y eficacia a la concentración propuesta de drospirenona. La información allegada, si bien alude a los aspectos estadísticos requeridos no hay mención sobre la significancia estadística cuando se hace el análisis con el comprador activo, por otro lado hay dudas en aspectos de seguridad a largo plazo que se han establecido aún con concentraciones menores de ese principio activo como ya el Invima lo ha establecido en la alerta de seguridad emitida por el Invima en el siguiente enlace: https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/info-seguridad/DROSPIRENONA%20-%20PROFESIONALES%20DE%20LA%20SALUD.pdf.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.1.6.6 NEUROBION® FORTE TABLETAS

Expediente : 20139213
Radicado : 2017191373 / 20181134959
Fecha : 06/07/2018
Interesado : Merck S.A

Composición:

Cada tableta contiene 100mg de Tiamina (B1), 200mg de Piridoxina Clorhidrato (B6) y 200mcg de Cianocobalamina (B12)

Forma farmacéutica: Tabletas





Indicaciones:

- Deficiencia de vitaminas B1, B6 y B12.
- Neuropatías secundarias a deficiencias de vitaminas B1, B6 y B12.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera los componentes

Precauciones y advertencias:

En tratamientos a largo plazo se recomienda el monitoreo regular

Reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico (frecuencia no conocida): Reacciones de hipersensibilidad como sudoración, taquicardia, reacciones de la piel con prurito y urticaria.

Trastornos gastrointestinales (frecuencia no conocida): malestar gastrointestinal, como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Trastornos renales y urinarios (frecuencia no conocida): cromaturia (orina rojiza aparece durante las primeras 8 horas después de la administración y generalmente se normaliza en 48 horas)

Interacciones:

La vitamina B6 puede disminuir el efecto de LDOPA. Antagonistas de la piridoxina como la isoniazida, cicloserina, penicilamina o hidralazina pueden disminuir la eficacia de la vitamina B6. El uso prolongado de diuréticos de asa como la furosemida puede acelerar la eliminación y así disminuir los niveles séricos de vitamina B1. El uso prolongado de antiácidos puede conllevar a una deficiencia de vitamina B12.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

1 tableta de 1-3 veces al día.

Adultos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Historial comercial:

El producto se encuentra en los siguientes países: Sudáfrica, Guatemala, Chile, Ecuador, Perú, Aruba, Bahamas, Barbados, Belice, Costa Rica, Croacia, Cuba,



Curazao, República Dominicana, El Salvador, Haití, Honduras, Hong Kong, Hungría, Jordania, Kuwait, Malasia, Mozambique, Nicaragua, Nigeria, Omán, Panamá, Filipinas, Portugal, Qatar, Federación Rusa, Arabia Saudita, Tailandia, Trinidad y Tobago, Venezuela.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018006536 emitido mediante Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.6.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia puesto que no allega estudios con la asociación en las concentraciones e indicaciones solicitadas. Adicionalmente, la Sala no tiene dudas de las utilidades de las vitaminas en los déficits correspondientes, sin embargo, el interesado no justifica la utilidad de la asociación en las concentraciones propuestas en alguna situación clínica específica. La Sala no justifica la terapia farmacológica preventiva de déficits nutricionales que se pueden evitar con una dieta adecuada.

3.1.6.7. XOLYXA®

Expediente : 20144981
 Radicado : 20181093198
 Fecha : 11/05/2018
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
 Fabricante : Laboratorio Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene Bosutinib Monohidrato equivalente a 400mg de Bosutinib

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica Cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes Imatinib, Nilotinib y Dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.





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

Precauciones y Advertencias:

Alteraciones de la función hepática: Bosutinib se ha evidenciado que puede aumentar las transaminasas séricas (ALT, AST), principalmente al comienzo del tratamiento (3 primeros meses).

Por lo anterior es recomendable realizar pruebas de función hepática pre-tratamiento y sucesivamente cada mes, los tres primeros meses, y/o de acuerdo a criterio clínico. Si se presenta aumento de transaminasas se deberá interrumpir temporalmente el Bosutinib y una vez se normalicen, reanudar, o a criterio clínico, suspenderlo definitiva.

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

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

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

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

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

Potencial proarrítmico: QT prolongado se ha observado en trazados EKG sin arritmia concomitante. Es necesario tener precaución en pacientes con antecedentes o riesgo de prolongación del QTc, y cardiopatía no controlada como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable, bradicardia importante, o toma de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (azoles, antiarrítmicos etc). La hipocalcemia o la hipomagnesemia potencian este efecto. Se recomienda





monitorizar el EKG pre-tratamiento, y cuando a criterio médico se indique. Antes de administrar Bosutinib se corregirá, si es necesario, la hipopotasemia o la hipomagnesemia, monitorizando sus niveles periódicamente.

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

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

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

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

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

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

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





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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada:

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

Dosis Escalonada:

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

Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas:

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

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

Diarrea: Para CTCAE (por sus términos en inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events) de diarrea grado 3-4 (Grado 3: Severa o medicamento signifi-



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

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

Ajustes de la dosis para mielosupresión:

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

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

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

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

Historial comercial: El principio activo Bosutinib, fue incluido en Normas Farmacológicas de Colombia desde el año 2015, y se autorizó su comercialización en junio de 2016, teniendo como indicación desde entonces el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes Imatinib, Nilotinib y Dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica





Solicitud: El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181093198 (Folio 32 a 46)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado:

- Dado que el principio activo Bosutinib está clasificado por BCS como IV, allegar el estudio In vivo del producto Bosutinib 500mg, pues este producto se utilizó para realizar los perfiles de disolución comparativos. Dicho estudio debe evaluarse bajo la Normatividad sanitaria vigente, teniendo en cuenta que una Bioexención por proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado.
- Allegar la formula cuali cuantitativa del producto Bosutinib 500 mg y Bosutinib 400 mg, donde se evidencie la proporcionalidad de dosis entre las dos formulaciones. Las fórmulas deben especificar la funcionalidad de cada uno de los componentes.
- Allegar la validación de la metodología analítica completa para los perfiles de disolución, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
- Allegar el certificado de estándar primario con que se realizó la validación y el certificado con que se realizó el estudio.
- Allegar los certificados de calidad de los lotes con los que se realizó los perfiles de disolución.
- Allegar el soporte bibliográfico donde se evidencia que a pH 6.8 el IFA Bosutinib no se disuelve en el ensayo de disolución.
- Allegar los resultados de la disolución de cada una de las doce unidades utilizadas para realización de los perfiles de disolución.





3.1.6.8. ETONOGESTREL 0.120mg + ETINILESTRADIOL 0.015mg. ANILLO VAGINAL

Expediente : 20145219
 Radicado : 20181097347
 Fecha : 17/05/2018
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
 Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada anillo vaginal contiene 0.120 mg de etonogestrel y 0.015 mg de etinilestradiol

Forma farmacéutica: Anillo Vaginal

Indicaciones: Anticoncepción en mujeres en edad fértil, entre 18-40 años.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Coagulopatía
- Historia personal o si padece actualmente trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (TEP), o presencia de trombos en otros órganos.
- En caso de presentar algún trastorno que afecte la coagulación, como: deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, factor V Leiden o anticuerpos anti fosfolípidos.
- Si tiene otro tipo de factores que promuevan la formación de trombos como el requerimiento de estas postrado en cama tras un procedimiento quirúrgico.
- Si ha sufrido alguna vez un infarto agudo de miocardio (IAM) o un ictus.
- En caso de historia o actual angina de pecho o un accidente isquémico transitorio.

Si tiene alguna de las siguientes enfermedades que pueden aumentar su riesgo de formación de un coágulo en las arterias:

- Diabetes grave con lesión de los vasos sanguíneos,
- Tensión arterial alta de difícil control,
- Niveles muy altos de colesterol o triglicéridos, hiperhomocisteinemia.
- Migraña “con aura”.
- Historia o actual pancreatitis, asociada a hiperlipidemia.
- Historia o actual patología hepática.
- Historia o actual tumor benigno o maligno en el hígado.
- Antecedentes personales o familiares, factores de riesgo predisponentes o actual cáncer de mama o de los órganos genitales.
- Sangrado vaginal de origen desconocido.





- Consumo de medicamentos para el tratamiento de hepatitis C.
- Postparto inmediato.

Precauciones y Advertencias:

- Al anillo vaginal no protege contra la infección por VIH (SIDA) ni cualquier otra enfermedad de transmisión sexual.
- Se deberá consultar por urgencias en caso de sospecha de TVP, TEP, IAM o ictus.

Se debe utilizar con precaución en las siguientes situaciones:

- Antecedente familiar de cáncer de mama.
- Epilepsia
- Ictericia o cálculos biliares
- Enfermedad Crohn o colitis ulcerosa
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Síndrome urémico hemolítico (SUH).
- Anemia de células falciformes.
- Antecedentes familiares o personales de hipertrigliceridemia.
- Tromboflebitis superficial o várices.
- En caso de alguna enfermedad que apareció por primera vez o empeoró durante un embarazo o uso anterior de hormonas sexuales (por ejemplo, pérdida de oído, porfiria, herpes del embarazo, o corea de Sydenham, angioedema hereditario).
- Presencia o historia de cloasma. Se debe evitar la exposición excesiva a los rayos UV.
- Trastornos que dificulten el uso del anillo como estreñimiento, prolapso uterino o dispareunia.

El uso de un anticonceptivo hormonal combinado aumenta el riesgo de desarrollar un coágulo. En raras ocasiones un coágulo puede bloquear vasos sanguíneos y provocar problemas graves. La recuperación de estos problemas no siempre es completa, y puede conllevar incluso a la muerte. Sin embargo, es importante destacar que el riesgo de formar un coágulo con este método anticonceptivo es muy bajo.

No debe ser utilizado por mujeres embarazadas o que sospechen que pueden estarlo. En caso de quedar embarazada durante el uso del embarazo, se debe remover y consultar a un médico.

No se recomienda su uso durante la lactancia.





El anillo vaginal puede no ser adecuado para mujeres con condiciones que hacen que la vagina sea susceptible a la irritación o ulceración vaginal.

Reacciones Adversas: Todas las mujeres que consumen anticonceptivos hormonales combinados corren mayor riesgo de presentar tromboembolismo venoso o arterial.

En caso de presentar alergia a alguno de los componentes se presentarán los siguientes síntomas: angioedema, dificultad para deglutir, urticaria, dificultad para respirar.

Reporte de eventos adversos con el uso de anillos vaginales que contienen la concentración indicada en este documento (NuvaRing)

Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 mujeres.

- Dolor abdominal, malestar (náuseas)
- Candidiasis vaginal, molestias vaginales debidas al anillo, prurito genital, flujo vaginal
- Dolor de cabeza o migraña, humor depresivo, libido disminuido
- Dolor en las mamas, dolor en la pelvis, dismenorrea
- Acné
- Aumento de peso
- Expulsión del anillo

Poco frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 100 mujeres.

- Alteraciones de la vista, mareos
- Abdomen hinchado, vómitos, diarreas o estreñimiento
- Sensación de estar cansada, molesta o irritable, cambios de humor, cambios en el estado de ánimo
- Retención de líquidos en el cuerpo (edema)
- Infección de orina o de la vejiga
- Dificultad, dolor al orinar; urgencia de orinar. Necesidad de orinar más frecuente
- Problemas en las relaciones sexuales como dolor, sangrado o que la pareja note el anillo
- Aumento de la tensión arterial
- Aumento del apetito
- Dolor de espalda, calambres, dolor en las piernas o brazos
- Disminución de la sensibilidad en la piel
- Tensión o dolor en las mamas o aumento de tamaño; enfermedad fibroquística de la mama





- Inflamación del cuello del útero, pólipos que crecen en el cuello del útero, desplazamiento hacia la parte exterior de tejido del interior del cuello del útero (ectropión)
- Cambios en el periodo menstrual (más intensos, largos, irregulares o desaparecer), molestias en la pelvis, síndrome premenstrual, calambres uterinos
- Infección vaginal (por hongos o bacterias), quemazón, olor, dolor, molestias o sequedad de la vagina o vulva
- Pérdida de pelo, eczema, picor, erupción o sofocos
- Rotura del anillo

Raros: Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 mujeres.

- Coágulos de sangre perjudiciales en una vena o arteria, por ejemplo: TVP, TEPm IAM, ictus, AIT, u otros vasos como hepáticos, mesentéricos, retinales o renales.
- Secreción de las mamas

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

- Cloasma
- Molestias en el pene de la pareja (irritación, erupción, picor)
- Se han notificado casos de cáncer de mama y tumores en el hígado en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados.

Interacciones: Algunos medicamentos pueden afectar los niveles en sangre del anillo vaginal, disminuyendo su efectividad anticonceptiva.

Estos incluyen los medicamentos utilizados para el tratamiento de:

- La epilepsia (por ejemplo, primidona, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato);
- Tuberculosis (por ejemplo, rifampicina);
- Infección por VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, nevirapina, efavirenz);
- Infección por el virus de la Hepatitis C (por ejemplo, boceprevir, telaprevir);
- Otras enfermedades infecciosas (por ejemplo, griseofulvina);
- Hipertensión pulmonar (bosentan);
- Trastorno depresivo (la planta medicinal Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)).

La combinación propuesta puede influir sobre el efecto de otros medicamentos, por ejemplo:

- Ciclosporinas
- Lamotrigina (podría conllevar un aumento de la frecuencia de las convulsiones).



Se contraindica su uso en caso de estar tomando medicamentos para el tratamiento de la Hepatitis C, que contengan ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir y dasabuvir, se pueden producir aumentos en los resultados de pruebas hepáticas (aumento de la enzima hepática ALT).

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario: Mujeres en edad fértil, entre los 18 y los 40 años de edad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181097347

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

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1 VENLAFAXINA XR

Expediente : 20022938
 Radicado : 2017138541 / 20181120234
 Fecha : 15/06/2018
 Interesado : Calier Farmaceutica de Colombia S.A

Composición: Cada capsula de liberación prolongada contiene 75mg de venlafaxine

Forma farmacéutica: capsula de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018005829 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio in vivo para el producto de la referencia.





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado ha dado respuesta satisfactoria a lo requerido en el Acta No. 07 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.3., por lo que recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Venfalaxina XR 75mg cápsula de liberación prolongada fabricado por Pharmathen S.A. con domicilio en Pallini Attikis-Grecia; frente al producto de referencia Efexor 75mg de Wyeth.

3.1.7.2 PRESOMID 20 mg

Expediente : 20142039
Radicado : 20181047056
Fecha : 12/03/2018
Interesado : Cipla Colombia LTDA

Composición: Cada Tableta de liberación retardada contiene 20mg de Esomeprazol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los de bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- Allegar nuevamente los formatos “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” para los estudios de ayuno y post prandial correctamente diligenciados, ya que en el espacio de folios, en algunos casos no se encuentra la información referida, o por ejemplo en el formato post prandial se nombra al estudio en ayunas. Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio referido por el interesado.
- Dado que en los formatos de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) para los estudios en ayunas y postprandial, el interesado afirma que el producto se comercializa en Reino Unido e Islandia, se solicita adjuntar CVL o CPP proveniente de alguno de estos países, cuya autoridad regulatoria sanitaria se encuentre contemplada en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.





- Allegar los soportes que demuestren que los centros en el cuales se desarrolló el estudio (Etapa clínica, analítica y estadística) se encontraban certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia al momento de la realización de los mismos (ayunas y postprandial) de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Considerando que los estudios fueron realizados el año 2011 (ayuno y post prandial), el interesado debe certificar que el producto test utilizado para cada uno de los estudios es idéntico (formulación y proceso de manufactura al producto farmacéutico que se presenta para su registro). Además el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación hasta la fecha que puedan alterar la absorción del fármaco.

Para el estudio en ayuno:

- Allegar los certificados de todos los estándares primarios utilizados para la realización de la validación de la metodología analítica y estudio.
- Allegar para la validación de la técnica Bioanalítica los ensayos de Límite de cuantificación, límite de
 - o detección y estabilidad en el instrumento.
- Allegar el 20% de los cromatogramas obtenidos en la validación Bioanalítica pues los allegados no son suficientes.
- Allegar nuevamente las tablas presentadas en los folios 279,280,281,284 a 287, 360 a 363, 367 a 369, 372 a 375, 379 a 381, 384 a 387, 400 a 414, 462 a 465 y 469, pues los encabezados no son legibles.

Para el estudio post prandial:

- Explicar por qué el diseño del estudio es diferente al estudio en ayunas.
- Explicar cómo se calculó el tamaño de muestra, indicando el Coeficiente de variación utilizado y la Bibliografía donde se encuentra referenciado dicho coeficiente de variación.
- Especificar el tiempo de lavado utilizado entre periodos del estudio.





- Allegar la dieta suministrada a los voluntarios en el estudio post prandial, dando cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 en el numeral 7.4.3.2 *Formulaciones de liberación modificada: El desglose calórico de la comida empleada debe ser proporcionado en el informe del estudio.*
- Allegar nuevamente las tablas presentadas en los folios 1083 a 1085, 1842 a 1847, 1868 a 1873, 1896 a 1969, pues los encabezados no son legibles.

3.1.7.3 PRESOMID 40 mg

Expediente : 20142042
 Radicado : 20181047084
 Fecha : 12/03/2018
 Interesado : Cipla Colombia LTDA

Composición: Cada Tableta de liberación retardada contiene 40mg de Esomeprazol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los de bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- Allegar nuevamente los formatos “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” para los estudios de ayuno y post prandial correctamente diligenciados, ya que en el espacio de folios, en algunos casos no se encuentra la información referida. Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio referido por el interesado.
- Dado que en los formatos de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) para los estudios en ayunas y postprandial, el interesado afirma que el producto se comercializa en Reino Unido e Islandia, se solicita adjuntar CVL o CPP proveniente de alguno de estos países, cuya autoridad regulatoria sanitaria se encuentre contemplada en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.





- Allegar los soportes que demuestren que los centros en el cuales se desarrolló el estudio (Etapa clínica, analítica y estadística) se encontraban certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia al momento de la realización de los mismos (ayunas y postprandial) de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Considerando que los estudios fueron realizados en noviembre 2011 (ayuno), noviembre 2010 (post prandial), el interesado debe certificar que el producto test utilizado para cada uno de los estudios es idéntico (formulación y proceso de manufactura al producto farmacéutico que se presenta para su registro). Además el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación hasta la fecha que puedan alterar la absorción del fármaco.

Para el estudio en ayuno:

- Allegar los certificados de todos los estándares primarios utilizados para la realización de la validación de la metodología analítica y estudio.
- Allegar para la validación de la técnica Bioanalítica los ensayos de Límite de cuantificación, límite de detección y estabilidad en el instrumento.
- Allegar el 20% de los cromatogramas obtenidos en la validación Bioanalítica pues los allegados no son suficientes.
- Allegar nuevamente las tablas presentadas en los folios 1009 a 1040, pues las allegadas no son legibles en el encabezado.

Para el estudio post prandial:

- Explicar por qué el diseño del estudio es diferente al estudio en ayunas.
- Explicar cómo se calculó el tamaño de muestra, indicando el Coeficiente de variación utilizado y la Bibliografía donde se encuentra referenciado dicho coeficiente de variación.
- Especificar el tiempo de lavado utilizado entre periodos del estudio.
- Allegar la dieta suministrada a los voluntarios en el estudio post prandial, dando cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 en el numeral 7.4.3.2





Formulaciones de liberación modificada: El desglose calórico de la comida empleada debe ser proporcionado en el informe del estudio.

- **Allegar nuevamente las tablas presentadas en los folios 2776, 2777, 3300, 3301, 4484 a 89,4514 a 19,4560 a 4713 pues los encabezados no nos legibles.**
- **Explicar por qué se realizó el estudio antes de la realización de la validación Bionalítica. Se recuerda que la validación debe ser realizada previo a la realización del estudio, siguiendo lo establecido en la resolución 1124 de 2016, en su numeral 7.5. *Cuantificación del ingrediente farmacéutico activo: El análisis de las muestras debe llevarse a cabo después de la validación del método analítico. Antes del inicio del análisis de las muestras de los sujetos, el desempeño del método bioanalítico debe haber sido verificado.***

3.1.7.4 TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE 300 MG

Expediente : 20141140
Radicado : 20181032315/20181032315/20181038873
Fecha : 21/02/2018
Interesado : Strenuus Marketing S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 300mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Allegar el formato “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” para el estudio. Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio referido por el interesado.**





- Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo, además de indicar cuál es el tamaño del lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
- Considerando que el estudio fue realizado en el año 2007, el interesado debe certificar que el producto test utilizado para el estudio es idéntico (formulación y proceso de manufactura al producto farmacéutico que se presenta para su registro). Además el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación hasta la fecha que puedan alterar la absorción del fármaco.
- Si el producto se encuentra comercializado en algún país de referencia, allegar CVL o CPP proveniente de alguno de estos países, cuya autoridad regulatoria sanitaria se encuentre contemplada en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar el acta de inspección realizado por MHRA al centro Veeda Clinical Research Pvt. Ltd.
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.
- Allegar el tiempo de lavado realizado entre periodos para el estudio.
- Especificar qué relación tiene el patrocinador del estudio Matrix Laboratorios Ltda, India (nombrado dentro del cuerpo del estudio como fabricante), con el fabricante mencionado por ustedes en el oficio de solicitud Mylan Laboratories Limited.
- Explicar qué relación tiene Manipal ACUNOVA con el centro Veeda Research, pues se evidencia que en el estudio analítico la documentación





es de Manipal ACUNOVA. Todo centro que tenga relación con el estudio debe tener certificación para la realización de dichos estudios, siguiendo lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, **Artículo 5. Aceptación de Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE). Se aceptarán estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) desarrollados en centros certificados por el INVIMA, o en centros certificados y/o reconocidos por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y sus países miembros, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), Departamento Federal de Canadá (Health Canada), la Agencia Farmacéutica y de Dispositivos Médicos de Japón (PMDA), la Agencia Médica Suiza (Swiss Medic) y la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA). Allegar certificado del cumplimiento del artículo anterior para el centro Manipal ACUNOVA.**

- Allegar el 20 % de los cromatogramas del estudio pues los allegados no son suficientes.
- Allegar los certificados de todos los estándares primarios utilizados para la realización de la validación de la metodología analítica y estudio.
- Allegar para las validaciones de las técnicas Bioanalíticas de los Activos Tenofovir y Lamivudina los ensayos de Límite de cuantificación y límite de detección.
- Allegar el 20% de los cromatogramas de las metodologías Bioanalíticas.

3.1.7.5 ENABLEX® 15 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Expediente : 19955272

Radicado : 20181122156

Fecha : 19/06/2018

Interesado : Grupo de síntesis química de medicamentos y Productos biológicos

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 15mg de Darifenacina

Forma farmacéutica:

Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de la vejiga hiperactiva.





Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, está contraindicado en pacientes con retención urinaria o gástrica o con glaucoma de ángulo estrecho no controlado, con hiperplasia prostática e insuficiencia cardíaca no controlada o descompensada.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar el soporte técnico legal de la relación de Wyeth S de RL de CV , Aspen Labs S.A de C.V (Mexico) , Aspen Bad Oldesloe GmbH. Por cuanto el estudio presentado no evidencia relación con el fabricante Novartis Pharma Stein AG, (Suiza)

Allegar los perfiles de disolución a los pH 1,2; 4,5 y 6,8, junto con la validación de la metodología analítica de los mismos en las condiciones establecidas por la Resolución 1124 de 2016; Tenga en cuenta que debe allegar con los soportes cromatograficos (20% del total de los obtenidos)

3.1.7.6 FEMGARD® 2.5 TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19992129
 Radicado : 20181142803
 Fecha : 17/07/2018
 Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Letrozol 2.5 mg tabletas fabricado por Cipla





Limited, de Verna Goa - India frente al producto de la referencia Femara® de Novartis Pharmaceuticals.

3.1.7.7 TOLAMID

Expediente : 20120947
Radicado : 20181144467
Fecha : 19/07/2018
Interesado : Cipla LTD sucursal Colombia

Composición: Cada tableta contiene 600mg de Abacavir + 300mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia para Abacavir 600mg + Lamivudina 300mg

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Tolamid (Abacavir 600 mg + Lamivudina 300 mg) fabricado por Cipla Limited, India frente al producto de la referencia EPZICOM TABLETAS de GlaxoSmithKline, USA.

3.1.7.8 TRIODAY®

Expediente : 20114013
Radicado : 2017185074 / 20181136939
Fecha : 10/07/2018
Interesado : Cipla Limited

Composición: Cada tableta contiene 300mg de Tenofovir, 300mg de Lamivudina y 600mg de Efavirenz

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007776 emitido mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.1.7.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios de bioequivalencia del producto Trioday® para el producto de la referencia.





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 12 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Trioday (Tenofovir 300 mg, Lamivudina 300 mg y Efavirenz 600 mg) tableta fabricado por Cipla Ltd India, MIDC Patalganga-410 220, Dist: Raigad, Maharashtra, India frente a los productos de la referencia VIREAD fabricado por Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA 94404, USA. EPIVIR de GlaxoSmithKline Research Triangle Park, NC 27709 y SUSTIVA de Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543, USA.

3.1.7.9 LEVODOPA 200 MG + CARBIDOPA 50 MG + ENTACAPONE 200 MG TABLETA RECUBIERTA.

Expediente : 20148063
Radicado : 20181143469
Fecha : 18/07/2018
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200mg de Levodopa + 50mg de Carbidopa + 200mg de Entacapone

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto levodopa/carbidopa/entecapone 200/50/200 mg tabletas recubiertas fabricado por Abdi Ibrahim Ilaç San. Estambul, Turquía frente al producto de la referencia Stalevo fabricado por de Orion Corporation, Finlandia.





3.1.7.10 ARAZOL® 1 MG TABLETAS RECUBIERTAS (ANASTRAZOL)

Expediente : 20148289
Radicado : 20181146819
Fecha : 24/07/2018
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 1mg de Anastrozole

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Especificar en qué acta de la Comisión Revisora fue aprobado el estudio de Bioequivalencia in vivo para el producto Arazol ® 1 mg (Anastrozol), donde se especifique el fabricante autorizado para la elaboración de dicho producto, aclarando el número del expediente y radicado del mismo, este producto es considerado el Biolote. Esto debido a que bajo el expediente de radicación del trámite (20148289) no se encuentra aprobado el estudio de Bioequivalencia para el producto y fabricante. Lo anterior para dar cumplimiento con la resolución 1124 de 2016 en su numeral 10.5. *Pruebas de equivalencia in vitro para escalonamiento y cambios posteriores a la aprobación.* Si el producto mencionado fue radicado bajo otro expediente, explicar por qué el trámite de adición de planta fue radicado bajo un expediente nuevo.**
- **Allegar protocolo de validación del proceso de manufactura entre la planta de producción del Biolote y la Planta que desea adicionar.**
- **Allegar los Informes de validación de procesos entre la planta de realización del Biolote según su escrito (Haupt Pharma Munster GmbH) y la planta que desea adicionar según su escrito (Atlas Pharma S.A.). Esto se debe realizar para tres lotes del tamaño de lote propuesto, incluyendo los análisis fisicoquímicos de cada uno de los lotes.**
- **Allegar el Protocolo de estabilidad actualizado y estabilidad a largo plazo.**





- Allegar los perfiles de disolución comparativos de tres lotes de Biolote frente a tres lotes fabricados en la planta que desea incluir con la determinación de f2, siguiendo lo establecido en el numeral 10.5. *Pruebas de equivalencia in vitro para escalonamiento y cambios posteriores a la aprobación* y demás información necesaria para dar cumplimiento con la resolución 1124 de 2016.
- Allegar documentos que evidencien que la planta Atlas Pharma recibió Inspección satisfactoria en los últimos tres años por una agencia regulatoria contemplada en el artículo 5 de la resolución 1124 de 2016 y/o OMS.

De la información allegada la Sala considera que el interesado debe:

- Especificar en qué centro se realizó la validación de la metodología analítica y los perfiles de disolución comparativos. 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.
- Explicar la selección de los parámetros como volumen del medio y revoluciones en la validación y perfiles de disolución, dado que no corresponden con los establecidos en la resolución 1124 de 2016 ni en la FDA.
- Allegar los Certificados de calidad de los lotes con los que se realizó los perfiles de disolución comparativos.

3.1.7.11 TOXTREX

Expediente : 20130424
 Radicado : 2017099477 / 2017179053
 Fecha : 14/07/2017
 Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.

Composición:
 Cada capsula contiene 4mg de Tolterodina Tartrato
 Cada capsula contiene 2mg de Tolterodina Tartrato

Forma farmacéutica: capsulas de liberación extendida





El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007085 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para Tolterodina Tartrato 4mg capsulas de liberación extendida y perfiles de disolución comparativos para Tolterodina Tartrato 2mg capsulas de liberación extendida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para el producto Toxtrex (tolterodina) 4mg capsulas de liberación extendida fabricado por Macleods Pharmaceuticals Tehsil Baddi, India, frente al producto de la referencia Detrusitol® Neo de Farmasierra Laboratorios.

Adicionalmente se recomienda aprobar el estudio de bioexención para la concentración de 2 mg.

3.1.7.12 ARMONIX

Expediente : 20128039
Radicado : 2017074023 / 20181158896
Fecha : 09/08/2018
Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 20mg de Leflunomida

Forma Farmacéutica: Tabletas

El interesado presenta a la Sala especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcance con el fin de dar respuesta al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2018, numeral 3.1.7.36 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2018 Segunda Parte SEM, numeral 3.1.7.36., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Armonix Leflunomida comprimidos recubiertos 20 mg fabricado por Laboratorios Recalcine S.A., Chile frente al producto de la referencia Arava de Sanofi-aventis.



3.1.7.13 WINDUZA®100 MG/VIAL INYECTABLE

Expediente : 20102276
Radicado : 2017175540 / 20181166024
Fecha : 17/08/2018
Interesado : DR. Reddy'S Laboratories S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 100mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007778 emitido mediante Acta No. 12 de 2018 numeral 3.1.7.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la bioexención a través de los estudios in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No.12 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto WINDUZA® Azacitidina 100 mg polvo liofilizado para suspensión inyectable fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Formulations Unit 7, frente a Vidaza de Celgene Corporation Summit, NJ.

3.1.7.14 IMPRUVIA 1 MG

Expediente : 20122269
Radicado : 2017008090/20181138422
Fecha : 25/07/2010
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al auto generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.7.10., para continuar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia para el producto de la referencia.





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 07 de 2017, numeral 3.1.7.10, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Impruvia 1 mg tabletas (Rasagilina 1 mg) fabricado por Lacer S.A. frente al producto de la referencia Azilect® (Rasagilina 1 mg) de Teva Pharmaceuticals.

**3.1.7.15 PREGABALINA 75 mg
PREGABALINA 150 mg**

Expediente : 20115052
Radicado : 2016130963 / 2017065245 / 2017069090/20181172751
Fecha : 27/08/2018
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Msn Laboratories Private Limited

Composición:
Cada cápsula dura contiene 75mg de Pregabalina
Cada cápsula dura contiene 150mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución 2018013435 emitida mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.1.7.12, con el fin de continuar con la aprobación la aprobación de los estudios clínicos y perfiles de disolución para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisados los argumentos enviados en el recurso de reposición, se ratifica la negación emitida en el Acta No. 03 de 2018 SEM segunda parte, numeral 3.1.7.12, por cuanto no se allegó el parámetro de precisión intermedia de la validación de la técnica analítica y la validación presentada es posterior a la realización de los perfiles, lo cual no permitiría la confiabilidad de los resultados obtenidos.





3.1.7.16 OXICODAL 600 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19952927
Radicado : 2017067670 / 2017182115 / 20181172301
Fecha : 27/08/2018
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene 600mg de Oxcarbazepina

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al recurso de reposición contra la Resolución No. 2018034362 con el fin de continuar con la aprobación de los estudios in vivo realizados en la Universidad de la Sabana para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la información del recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda ratificar la negación de los estudios, debido a que no se presenta la siguiente información: **Determinación del efecto de arrastre, exactitud intra ensayo para el limite menor de cuantificación, exactitud inter ensayo para el limite menor de cuantificación, precisión intra ensayo para el limite menor de cuantificación, precisión inter ensayo para el limite menor de cuantificación, pruebas de efecto matriz e información analítica sobre los controles de calidad durante el análisis de las muestras de los voluntarios.**

3.1.7.17 MYFORTIC® COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 360 MG

Expediente : 19934076
Radicado : 20181187271
Fecha : 13/09/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A,

Composición:
Cada tableta cubierta contiene 360mg de Ácido Micofenólico

Forma farmacéutica:
Tableta





Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera adecuado el estudio de bioequivalencia para el producto MYFORTIC® comprimidos gastroresistentes 360 mg como soporte de la adición de fabricante, sin embargo, recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la verificación de los demás requisitos para la aprobación de la modificación solicitada.

3.1.7.18 LEGABIN® 75

Expediente : 20039017
Radicado : 2016161817 / 20181115139
Fecha : 06/06/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 75mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2018003277 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos y los perfiles de disolución comparativos del producto Pregabalina 75, 150 y 300 mg versus el producto de referencia Lyrica ® 150 mg DE Laboratorios Pfizer, con el fin de continuar con el proceso de renovación del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no recomienda aprobar los perfiles de disolución para las concentraciones de 300mg, 150mg y 75mg, por cuanto en la respuesta a los requerimientos del estudio in vivo, el interesado envió perfiles comparativos que no incluían los cromatogramas para las concentraciones de 150mg y 75mg, así como tampoco los cromatogramas de la validación que permitieran establecer la fecha en que fue realizada y corroborar que se realizó previamente al análisis de los perfiles. La fecha que tiene el informe de validación (marzo de 2018), es posterior a la fecha de realización de los perfiles para la concentración de 300mg (febrero de 2018) y de la fecha del informe de los perfiles para la concentración de 150mg y de 75mg (octubre de 2017).





Así mismo, no justifican el uso de paletas para la forma farmacéutica cápsulas toda vez que lo recomendado para este tipo de formas farmacéuticas es el uso de las canastillas.

Adicionalmente, no se allegaron los certificados de análisis de los medicamentos test de concentración de 150mg y 75mg.

Para optar a una bioexención por el BCS, cada concentración del producto test debe compararse frente al medicamento de referencia de la misma concentración del test; y para optar a una bioexención por proporcionalidad de dosis, las concentraciones menores deben compararse frente al bilote, es decir, frente al que realizó y se le aprobó el estudio in vivo.

Dicho lo anterior, los perfiles de 150 y 750mg no se compararon frente al bilote y tampoco frente al producto de referencia.

3.1.7.19 OXICODAL® 300 MG

Expediente : 19952972
Radicado : 2017077566 / 20181208683
Fecha : 10/10/2018
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 300mg de Oxcarbazepina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2018009556 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto de la referencia, debido a la negación del estudio In vivo de la concentración mayor.





3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 ADVIL ® CHILDREN SUSPENSION ORAL PARA NIÑOS

Expediente : 227672
Radicado : 20181154182
Fecha : 01/08/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada 5mL contiene 100mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica:
Suspensión Oral

Indicaciones:
Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones:

O hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto.
O hipersensibilidad al ácido acetil salicílico o hipersensibilidad a otros aines, bronco espasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
O historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido-péptica.

O disfunción hepática severa.

O no administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

-advertencias y precauciones especiales para el uso:debe consultar al médico si el dolor empeora o dura más de 5 días; o si la fiebre empeora o dura más de 3 días. - detenga el uso y consulte a su médico si se presentan reacciones alérgicas incluyendo enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. - suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. - consulte a su médico antes de administrarlo si tiene asma, enfermedad cardiaca, cirrosis hepática, hipertensión ó enfermedad renal. - consulte a su médico antes de usar si está consumiendo otro antiinflamatorio no esteroideo (aines). - adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en personas mayores de 60 años.el uso continuo a largo plazo puede incrementar el riesgo de ataque cardiaco o infarto. - los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. - se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. - consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea. - manténgase fuera del alcance los niños. Interacciones: si





está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (acv), preguntar al médico antes de administrar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico y/o incrementar el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas. Si está tomando otros aines, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar. Embarazo y lactancia: consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo. Sobredosis: en caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Documento Local de Labeling (LLD), Versión 4.0, Julio 13 de 2018, Advil® Children Suspensión Oral para Niños

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario use la edad.

Peso (Kg)	Edad	Dosis
6 meses a 2 años		
5-7	6 a 11 meses	2.5 mL (50 mg)
8-11	12 a 24 meses	3.75 mL (75 mg)
Mayores de 2 años		
12-15	2-3 años	5 mL (100 mg)
16-21	4-5 años	7.5 mL (150 mg)
22-26	6-8 años	10 mL (200 mg)
27-32	9-10 años	12.5 mL (250 mg)
33-43	11-12 años	15 mL (300 mg)

Las dosis se pueden repetir cada 8 horas (Proporciona hasta 8 horas de alivio).

No exceder 3 dosis al día a menos que sea prescrito por el médico. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Insuficiencia renal,





hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Nuevas precauciones y advertencias:

Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable





en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardiaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres del embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:





(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio. Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido.

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto.

Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides.

Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta.

El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.

El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato.





La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mefepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mefepristona.

En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis. El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia.

En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Documento Local de Labeling (LLD), Versión 4.0, Julio 13 de 2018, Advil® Children Suspensión Oral para Niños)**

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario use la edad.





Peso (Kg)	Edad	Dosis
6 meses a 2 años		
5-7	6 a 11 meses	2.5 mL (50 mg)
8-11	12 a 24 meses	3.75 mL (75 mg)
Mayores de 2 años		
12-15	2-3 años	5 mL (100 mg)
16-21	4-5 años	7.5 mL (150 mg)
22-26	6-8 años	10 mL (200 mg)
27-32	9-10 años	12.5 mL (250 mg)
33-43	11-12 años	15 mL (300 mg)

Las dosis se pueden repetir cada 8 horas (Proporciona hasta 8 horas de alivio). No exceder 3 dosis al día a menos que sea prescrito por el médico. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Nuevas precauciones y advertencias:

Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo



warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el





consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres del embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio. Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido.

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.





La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto.

Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides.

Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta.

El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.

El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato. La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mefepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mefepristona.

En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia.

En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semana después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.





El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

3.1.9.2 ADVIL® ULTRA

Expediente : 19997253
Radicado : 20181158472
Fecha : 0808/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada Capsula blanda contiene 200mg de Ibuprofeno + 65mg de Cafeína Anhidra

Forma farmacéutica:

Capsula blanda

Indicaciones:

Analgésico no narcótico-antipirético.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la cafeína, al ibuprofeno ó a cualquier otro componente del producto, a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (aine) manifestadas por: broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, historia previa o actual de úlcera péptica ó gastrointestinal, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)

Nuevas advertencias y precauciones:

Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrarlo si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón,

Hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (aine) u otro medicamento.

La administración concomitante con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.



Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.

Administrar con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min). Limite la administración de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. Consulte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando. En caso de sobredosificación accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.

Interacciones:

Sí está consumiendo otro aine, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (acv), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Documento Local de Labeling (LLD), Versión 2.0, Julio de 2018, Advil Ultra ®)

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

Adultos y niños mayores de 12 años (> a 40 kg): 1 a 2 cápsulas blandas (líquida) cada 6 a 8 horas, sin exceder de 6 cápsulas (1200 mg de Ibuprofeno) en 24 horas. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o





empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Ibuprofeno, a la cafeína, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroideos. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares. Limite la administración de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en

Página 201 de 332

Acta No. 29 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres del embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)





Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio. Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido.

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto.

Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides.

Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta.

El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.

El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato.



La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mefepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mefepristona.

En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia.

En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

Adultos y niños mayores de 12 años (> a 40 kg): 1 a 2 cápsulas blandas (líquida) cada 6 a 8 horas, sin exceder de 6 cápsulas (1200 mg de Ibuprofeno) en 24 horas. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Ibuprofeno, a la cafeína, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroideos. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares. Limite la administración de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor





abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres del embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Nuevas interacciones:

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)**





Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio. Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido.

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto.

Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides.

Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta.

El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.





El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato.

La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mefepriestona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mefepriestona.

En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia.

En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semana después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Adicionalmente, en el documento Local de Labeling (LLD), Versión 2.0, Julio de 2018, Advil Ultra ®), la indicación no corresponde a la aprobada y debe retirar las siguientes expresiones: “Descripción:

- **Medicina Avanzada contra el dolor ®**
- **Con potencializador para aliviar severos dolores de cabeza.**
- **Dolor de cabeza severo como la MIGRAÑA**

Rápido y efectivo alivio de dolores fuertes ahora con potencializador analgésico.

Rápido y prolongado alivio de dolores severos como: Dolor de cabeza asociado a migraña, dolor de espalda, dolor muscular, dental y menstrual.” Y ajustarse a las indicaciones aprobadas en el Acta No. 08 de 2016 SEMPB, numeral 3.16.9.





3.1.9.3 CLARITYNE
CLARITYNE® JARABE 1mg/ml
CLARITYNE JARABE UVA 1mg/ml

Expediente : 20062950 / 34548 / 20068968
Radicado : 20181161739 / 201811617242 / 20181161743
Fecha : 13/08/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 10mg de Loratadina Micronizada
Cada mL contiene 1mg de Loratadina Micronizada

Forma farmacéutica:
Tabletas
Jarabe

Indicaciones:
Antihistaminico

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia, niños menores de dos (2) años de edad

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 01

Nueva dosificación:

Loratadina Tabletas
Adultos y niños de 6 años de edad y más con peso corporal de más de 30 kg:
Una tableta de Loratadina (10 mg) una vez al día.

Clarityne Jarabe 1mg/mL y Clarityne Jarabe Uva

Loratadina jarabe
Adultos y niños 12 años de edad y más:





10 ml de Loratadina jarabe (10 mg) una vez al día

Niños 2 a 12 años de edad:

Peso corporal > 30 kg: 10 ml Loratadina Jarabe (10 mg) una vez al día.

Peso corporal ≤30 kg: 5 ml Loratadina Jarabe (5 mg) una vez al día. “

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia, niños menores de dos (2) años de edad.

Advertencias: El producto debe ser administrado con precaución en pacientes con afección de hígado severa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 01**

Nueva dosificación:

Loratadina Tabletas

Adultos y niños de 6 años de edad y más con peso corporal de más de 30 kg:

Una tableta de Loratadina (10 mg) una vez al día.

Clarityne Jarabe 1mg/mL y Clarityne Jarabe Uva

Loratadina jarabe

Adultos y niños 12 años de edad y más:

10 ml de Loratadina jarabe (10 mg) una vez al día

Niños 2 a 12 años de edad:

Peso corporal > 30 kg: 10 ml Loratadina Jarabe (10 mg) una vez al día.

Peso corporal ≤30 kg: 5 ml Loratadina Jarabe (5 mg) una vez al día. “

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia, niños menores de dos (2) años de edad.



Advertencias: El producto debe ser administrado con precaución en pacientes con afección de hígado severa.

3.1.9.4 LOMOTIL ® TABLETAS

Expediente : 20002218
Radicado : 20181113630
Fecha : 07/06/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 2.5mg de Difenoxilato hidrocloreuro + 0.025mg de atropina sulfato

Forma farmacéutica:

Tabletas

Indicaciones:

Antidiarreico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, niños menores de diez años, pacientes geriátricos, glaucoma, hipertrofia prostática, íleo paralítico o estenosis pilórico. Administrarse con precaución en pacientes con daño hepático. Puede potenciar depresores del sistema nervioso central.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **IPP basada en CDS versión 4.0 de Abril 23 de 2018**

Nueva dosificación:

Posología y método de administración.





Precaución: No debe excederse la dosificación recomendada. Una vez alcanzado el control satisfactorio de la diarrea, deberá reducirse la dosis según requerimiento de cada paciente.

Adultos: La dosis inicial recomendada es de cuatro tabletas seguidas de dos tabletas cada seis horas.

Niños:

Guía de dosificación recomendada.

- 10 – 12 años: 1 tableta cuatro veces al día
- 13-16 años: 2 tabletas tres veces al día

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso.

Adminístrese con precaución en pacientes con daño hepático. Puede potenciar depresores del sistema nervioso central.

Se debe dar la terapia hidroelectrolítica apropiada para la deshidratación. Si hay presencia de deshidratación o desequilibrio hidroelectrolítico graves, se deberá interrumpir el uso de Lomotil® hasta cuando se haya iniciado la terapia correctiva adecuada. En pacientes aquejados de colitis ulcerativa, los agentes que inhiben la motilidad intestinal o retardan el tránsito intestinal pueden inducir megacolon tóxico. Los pacientes que tienen colitis ulcerativas deben someterse a estrecha observación y suspender la terapia con Lomotil® con prontitud si sobreviene distensión abdominal u otros síntomas indeseables.

Lomotil® deberá ser usado con extrema precaución en pacientes que tienen enfermedad hepatorenal avanzada y en todos los pacientes con anomalías de la función hepática, ya que puede precipitar un coma hepático.

Dado que al Lomotil® contiene una dosis subterapéutica de sulfato de atropina, pueden presentarse síntomas de atropinización en individuos susceptibles o con sobredosis. Los individuos afectados por el síndrome de Down parecen tener mayor susceptibilidad a los efectos del sulfato de atropina.

Lomotil® no es un medicamento inocuo y deben seguirse estrictamente las recomendaciones de uso, especialmente en niños. El uso de Lomotil® no se recomienda en niños menores de 10 años de edad. La sobredosis puede producir taquipnea, convulsiones, depresión respiratoria severa y coma, que



posiblemente conlleve a daño cerebral o muerte. Por lo tanto, debe mantenerse este medicamento fuera del alcance de los niños.

La depresión del sistema nervioso central (SNC), somnolencia o mareo pueden ser potenciados con el uso concomitante de difenoxilato clorhidrato / sulfato de atropina con otros depresores del SNC como barbitúricos, benzodiazepinas y otros sedantes / hipnóticos, ansiolíticos y tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opioides y alcohol. Por esta razón, el paciente debe ser monitoreado de cerca cuando cualquiera de estos medicamentos sea usado concomitantemente.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Dado que la estructura química del clorhidrato de difenoxilato se parece a la del clorhidrato de meperidina, el uso concomitante con inhibidores de la MAO podría precipitar crisis hipertensiva. Se requiere una estrecha observación cuando se dan estos medicamentos al mismo tiempo con el clorhidrato de difenoxilato.

La depresión del SNC, mareo o somnolencia pueden ser potenciados con el uso concomitante de difenoxilato clorhidrato / sulfato de atropina con otros depresores del SNC.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nueva dosificación:

Posología y método de administración.

Precaución: No debe excederse la dosificación recomendada. Una vez alcanzado el control satisfactorio de la diarrea, deberá reducirse la dosis según requerimiento de cada paciente.

Adultos y niños mayores de 13 años: La dosis inicial recomendada es de 2 tabletas, si persiste la diarrea continuar con 1 tableta cada 6 horas máximo 8 tabletas por día, no se recomienda su uso por más de 2 días.

Niños:



Guía de dosificación recomendada.

- **10 – 12 años: La dosis inicial recomendada es de 1 tableta, si persiste la diarrea continuar con 1 tableta cada 6 horas máximo 4 tabletas por día, no se recomienda su uso por más de 2 días.**

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso.

Adminístrese con precaución en pacientes con daño hepático. Puede potenciar depresores del sistema nervioso central.

Se debe dar la terapia hidroelectrolítica apropiada para la deshidratación. Si hay presencia de deshidratación o desequilibrio hidroelectrolítico graves, se deberá interrumpir el uso de Lomotil® hasta cuando se haya iniciado la terapia correctiva adecuada. En pacientes aquejados de colitis ulcerativa, los agentes que inhiben la motilidad intestinal o retardan el tránsito intestinal pueden inducir megacolon tóxico. Los pacientes que tienen colitis ulcerativas deben someterse a estrecha observación y suspender la terapia con Lomotil® con prontitud si sobreviene distensión abdominal u otros síntomas indeseables.

Lomotil® deberá ser usado con extrema precaución en pacientes que tienen enfermedad hepatorenal avanzada y en todos los pacientes con anomalías de la función hepática, ya que puede precipitar un coma hepático.

Dado que al Lomotil® contiene una dosis subterapéutica de sulfato de atropina, pueden presentarse síntomas de atropinización en individuos susceptibles o con sobredosis. Los individuos afectados por el síndrome de Down parecen tener mayor susceptibilidad a los efectos del sulfato de atropina.

Lomotil® no es un medicamento inocuo y deben seguirse estrictamente las recomendaciones de uso, especialmente en niños. El uso de Lomotil® no se recomienda en niños menores de 10 años de edad. La sobredosis puede producir taquipnea, convulsiones, depresión respiratoria severa y coma, que posiblemente conlleve a daño cerebral o muerte. Por lo tanto, debe mantenerse este medicamento fuera del alcance de los niños.

La depresión del sistema nervioso central (SNC), somnolencia o mareo pueden ser potenciados con el uso concomitante de difenoxilato clorhidrato / sulfato de atropina con otros depresores del SNC como barbitúricos, benzodiazepinas y otros sedantes / hipnóticos, ansiolíticos y tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opioides y alcohol. Por

Página 214 de 332

Acta No. 29 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





esta razón, el paciente debe ser monitoreado de cerca cuando cualquiera de estos medicamentos sea usado concomitantemente.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Dado que la estructura química del clorhidrato de difenoxilato se parece a la del clorhidrato de meperidina, el uso concomitante con inhibidores de la MAO podría precipitar crisis hipertensiva. Se requiere una estrecha observación cuando se dan estos medicamentos al mismo tiempo con el clorhidrato de difenoxilato.

La depresión del SNC, mareo o somnolencia pueden ser potenciados con el uso concomitante de difenoxilato clorhidrato / sulfato de atropina con otros depresores del SNC.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, niños menores de diez años, pacientes geriátricos, glaucoma, hipertrofia prostática, íleo paralítico o estenosis pilórica. Administrarse con precaución en pacientes con daño hepático. Puede potenciar depresores del sistema nervioso central.
Diarrea asociada a enterocolitis

Adicionalmente, la Sala considera se debe ajustar la IPP al presente concepto.

**3.1.9.5 JAKAVI® 5 mg TABLETAS
JAKAVI® 10 mg TABLETAS
JAKAVI® 15 mg TABLETAS
JAKAVI® 20 mg COMPRIMIDOS**

Expediente : 20055293 / 20083253 / 20055348 / 20048478
Radicado : 20181123434 / 201123439 / 20181123441 / 20181123442
Fecha : 20/06/2018
Interesado : Novartis de comlombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 5mg de Ruxolitinib
Cada tableta contiene 10mg de Ruxolitinib
Cada tableta contiene 15mg de Ruxolitinib
Cada comprimido contiene 20mg de Ruxolitinib





Forma farmacéutica:

Tabletas

Comprimidos

Indicaciones:

Mielofibrosis

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

Policitemia vera

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxycarbamida (hidroxiurea).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas, tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas (< 200 $000/mm^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenia durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemia pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos $[can] < 500/mm^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.





Infecciones

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con jakavi. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas.

Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva ("latente") según las recomendaciones locales.

Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis b (título de ADN del vhb), asociados o no a elevaciones de la alanina-aminotransferasa o la aspartato-aminotransferasa, en pacientes con infección crónica por vhb tratados con jakavi. Se desconoce el efecto de jakavi sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por vhb. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo a las guías clínicas.

Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (Imp) durante el tratamiento con ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección. Si se sospecha que el paciente padece Imp, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado la posibilidad de Imp.

Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (cpnm) -carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de merkel- en pacientes tratados con jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidoxicarbamida en el pasado y tenían antecedentes de cpnm o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses





si no ha habido respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Lipidemia anómala o aumento de la lipidemia

El tratamiento con jakavi se ha asociado a aumentos en parámetros lipídicos, tales como el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (hdl), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (ldl) y los triglicéridos. Se recomienda el monitoreo de lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis, mientras que la posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera es una sola dosis de 10 mg. Las dosis ulteriores, tanto en el caso de la mielofibrosis como en el de la policitemia vera, deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones

Cuando jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes de la cyp3a4 o inhibidores moderados duales de la cyp2c9 y la cyp3a4 (p. Ej., fluconazol), se ha de reducir la dosis en un 50%.

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones





- Inserto (NPI) Ref. No. 2018-PSB/GLC-0930-s con fecha de distribución 16 de abril de 2018.
- Declaración Sucinta (NSS) Ref. No. 2018-PSB/GLC-0930-s con fecha de distribución 16 de abril de 2018

Nueva dosificación:

Posología y administración

Instrucciones para la monitorización

Hemogramas: antes de iniciar un tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma.

Es necesario supervisar los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta que se hayan estabilizado las dosis y, luego, según proceda clínicamente.

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de Jakavi en la mielofibrosis es de 15 mg administrados por vía oral dos veces al día en los pacientes con cifras de plaquetas (trombocitos) de entre 100 000 y 200 000/mm³, y de 20 mg dos veces al día en los pacientes con cifras de plaquetas >200 000/mm³.

La dosis inicial recomendada de Jakavi en la policitemia vera es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día.

Se dispone de escasa información para recomendar una dosis inicial en los pacientes con cifras de plaquetas de entre 50 000/mm³ y 100 000/mm³. La dosis inicial recomendada máxima en tales pacientes es de 5 mg dos veces al día, que luego debe ajustarse con cautela.

Modificaciones de la dosis

Se puede ajustar la dosis en función de la seguridad y la eficacia. Debe interrumpirse el tratamiento si las cifras de plaquetas son menores que 50 000/mm³ o las cifras absolutas de neutrófilos, inferiores a 500/mm³.

En la policitemia vera, también se debe interrumpir el tratamiento cuando la hemoglobina sea inferior a 8 g/dl.

En cuanto las cifras sanguíneas aumenten por arriba de esos valores, se puede reanudar el tratamiento con 5 mg dos veces al día, y luego se puede aumentar la dosis gradualmente basándose en la supervisión cuidadosa de los hemogramas.

Si las cifras de plaquetas descienden por debajo de 100 000/ mm³, hay que pensar en reducir la dosis para no tener que interrumpir el tratamiento debido a trombocitopenia. En la policitemia vera, también se debe considerar la posibilidad de





reducir la dosis si la hemoglobina desciende por debajo de los 12 g/dl, y se recomienda reducir la dosis cuando la hemoglobina sea inferior a 10 g/dl.

Si la eficacia se considera insuficiente y mientras los hemogramas resulten satisfactorios, se puede aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día como máximo, hasta alcanzar la dosis máxima de 25 mg dos veces al día.

La dosis inicial no debe aumentarse durante las cuatro primeras semanas de tratamiento ni con mayor frecuencia que cada 2 semanas pasado dicho período.

Instrucciones de administración

La dosis máxima de Jakavi es de 25 mg dos veces al día.

Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis usual siguiente tal como se le ha prescrito.

El tratamiento puede continuar mientras proporcione más beneficios que riesgos al paciente.

Ajuste de la dosis en caso de coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 o fluconazol:

Cuando Jakavi se administra con inhibidores potentes de la CYP3A4 o con inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p. ej., fluconazol), la dosis diaria total de Jakavi debe reducirse aproximadamente en un 50%, disminuyendo ya sea la dosis diaria que se administra dos veces al día o bien la frecuencia de administración a la correspondiente dosis de una vez al día si no resulta práctica la administración de dos veces al día. Debe evitarse la administración simultánea de Jakavi con dosis de fluconazol superiores a los 200 mg por día.

Al inicio de la administración de un inhibidor potente de la CYP3A4 o de un inhibidor moderado dual de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4, se recomienda la supervisión más asidua de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con Jakavi.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), la dosis inicial recomendada —basada en la cifra de plaquetas en los pacientes con mielofibrosis— debe reducirse aproximadamente un 50%. En los pacientes con policitemia vera y disfunción renal severa, la dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Los pacientes diagnosticados de disfunción renal severa mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que



necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

Los escasos datos disponibles no permiten determinar cuáles son las mejores opciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis.

Los datos recabados en esta población indican que los pacientes con mielofibrosis en diálisis deben recibir una sola dosis inicial de 15 o 20 mg, según la cifra de plaquetas, y dosis únicas posteriores solamente después de cada sesión de diálisis y con una cuidadosa vigilancia de la seguridad y la eficacia.

La posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera e insuficiencia renal terminal en hemodiálisis es una sola dosis de 10 mg, que se administrará después de la diálisis y solamente el día de hemodiálisis y con una vigilancia cuidadosa de la seguridad y la eficacia.

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en la cifra de plaquetas, debe reducirse aproximadamente un 50%. Los pacientes diagnosticados de disfunción hepática mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

Pacientes pediátricos

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Jakavi en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

No se recomiendan ajustes adicionales de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Modo de administración

Jakavi se administra por vía oral, con o sin alimentos

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad del producto se analizó en un total de 982 pacientes (con mielofibrosis o policitemia vera) que recibieron Jakavi en estudios de fase II y III.

Mielofibrosis

En el período aleatorizado de ambos estudios pivotaes —COMFORT-I y COMFORT-II— los pacientes recibieron Jakavi durante 10,8 meses (mediana de una serie de valores de entre 0,3 y 23,5 meses). La mayoría de los pacientes (el 68,4%) fueron tratados durante por lo menos 9 meses. De los 301 pacientes tratados, 111 (36,9%)





presentaban una cifra inicial de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³, y 190 de ellos (63,1%), una cifra >200 000/mm³.

En esos estudios clínicos, se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos en el 11,3% de los pacientes, con independencia de la causalidad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron la trombocitopenia y la anemia.

Entre las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos [CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events]) se registraron anemia (82,4%), trombocitopenia (69,8%) y neutropenia (16,6%).

La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis. Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron las equimosis (21,6%), los mareos (15,3%) y las cefaleas (14,0%).

Las tres anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes fueron las elevaciones de alanina-aminotransferasa (27,2%) y de aspartato-aminotransferasa (19,9%) y la hipercolesterolemia (16,9%).

Los datos de seguridad a largo plazo proceden de dos estudios pivotaes de fase III en el que se evaluaron 457 pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib, entre ellos, pacientes asignados al azar inicialmente al grupo del ruxolitinib (n=301; exposición: 0,3 a 68,1 meses, exposición mediana: 33,4 meses), y pacientes que recibieron ruxolitinib cuando cambiaron del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n=156; exposición: 0,5 a 59,8 meses, exposición mediana: 25,0 meses). La frecuencia acumulada de eventos adversos aumentó proporcionalmente al aumento del tiempo de seguimiento.

Con estos datos actualizados, se observó que el 27,4% de los pacientes tratados con ruxolitinib tuvo que interrumpir el tratamiento debido a los eventos adversos.

Policitemia vera

La seguridad de Jakavi se evaluó en 184 pacientes con policitemia vera en dos estudios de fase III y IIIb, aleatorizados, sin enmascaramiento y comparativos (RESPONSE y RESPONSE-2, respectivamente). Las reacciones adversas enumeradas a continuación reflejan el período aleatorizado de los estudios (hasta las semanas 32 y 28, para RESPONSE y RESPONSE-2, respectivamente) con una exposición equivalente al ruxolitinib y al mejor tratamiento disponible. La duración





mediana de la exposición a Jakavi durante los períodos aleatorizados de los estudios fue de 7,85 meses (intervalo: 0,03 - 7,85 meses).

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 2,2% de los pacientes.

Las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la anemia (40,8%) y la trombocitopenia (16,8%). Se notificó anemia o trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 1,1% o 3,3% de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron los mareos (9,2%), el estreñimiento (8,7%) y la hipertensión (6,5%). Las tres anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes (de cualquier grado, según los CTCAE) identificadas como reacciones adversas fueron las elevaciones de la aspartato-aminotransferasa (26,1%), las elevaciones de la alanina-aminotransferasa (22,3%) y la hipercolesterolemia (20,7%). Todas eran de grado 1 o 2, salvo el episodio único de elevación de alanina-aminotransferasa, que fue de grado 3.

La seguridad a largo plazo se evaluó usando datos de 367 pacientes con policitemia vera tratados con ruxolitinib en dos estudios de fase III, que incluían datos de pacientes inicialmente asignados al azar al grupo de ruxolitinib (n = 184, exposición: 0,03 a 43,5 meses, exposición mediana de 18,9 meses) y datos de pacientes que recibieron ruxolitinib tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 149, exposición: 0,2 a 33,5 meses, exposición mediana de 12,0 meses). Con el aumento de la exposición se registró una frecuencia acumulada mayor de eventos adversos, pero no surgieron signos de toxicidad nuevos. Después de corregir los valores en función de la exposición, las frecuencias de eventos adversos eran generalmente comparables a las observadas durante los períodos iniciales de los estudios aleatorizados.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): 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 ($< 1/10\ 000$).

En el programa de estudios clínicos, la severidad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), que definen los grados de severidad (grado 1 = leve,



grado 2 = moderado, grado 3 = severo y grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante).

Tabla 1 Categoría de frecuencia de las reacciones adversas comunicadas en los estudios de fase III (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE-2)

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Infecciones e infestaciones		
Infecciones urinarias ¹	Muy frecuente	Frecuente
Neumonía ¹	Frecuente	-
Herpes zóster ¹	Frecuente	Frecuente
Tuberculosis*	Infrecuente	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia ²		
CTCAE ¹ , grado 4 (<6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<8,0 – 6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia ²		
CTCAE, grado 4 (<25 000/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50 000 – 25 000/mm ³)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ²		
CTCAE, grado 4 (<500/mm ³)	Frecuente	-
CTCAE, grado 3 (<1000 – 500/mm ³)	Frecuente	-
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Aumento de peso ¹	Muy frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia ² CTCAE, grados 1 y 2	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ² CTCAE, grado 1	-	Muy frecuente



Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea ¹	Muy frecuente	–
Trastornos gastrointestinales		
Flatulencia ¹	Frecuente	–
Estreñimiento ¹	–	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina-aminotransferasa ²		
CTCAE, grado 3 (> 5 x – 20 x LSN)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato-aminotransferasa ²		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Equimosis ¹	Muy frecuente	–
Trastornos vasculares		
Hipertensión ¹	–	Frecuente
¹ Frecuencia basada en datos sobre eventos adversos. ² Frecuencia basada en cifras de laboratorio. ³ Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0; grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = severo, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante. LSN = límite superior del intervalo normal de valores * La frecuencia se basa en todos los pacientes expuestos al ruxolitib de los ensayos clínicos (N=4755)		

Al retirar el tratamiento, los pacientes con mielofibrosis pueden volver a padecer los síntomas de tal enfermedad, como cansancio, dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso. En los estudios clínicos sobre mielofibrosis, la puntuación total de síntomas de mielofibrosis volvió a ser gradualmente la del inicio en un plazo de 7 días después de suspender la administración.





Descripción de determinadas reacciones adversas

Anemia

En los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera anemia de grado 2 o superior (según los CTCAE) fue de 1,5 meses. Un paciente (0,3%) abandonó el tratamiento debido a anemia.

En los pacientes que recibieron Jakavi, las disminuciones medias de las cifras de hemoglobina alcanzaron un nadir de entre 15 y 20 g/l por debajo del valor inicial después de 8 a 12 semanas de tratamiento y luego revirtieron gradualmente hasta alcanzar un nuevo estado de equilibrio de alrededor de 10 g/l por debajo del valor inicial. Esta pauta se observó con independencia de si el paciente había recibido transfusiones durante el tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, aleatorizado y comparativo con placebo, el 59,4% de los pacientes tratados con Jakavi y el 37,1% de los pacientes del grupo del placebo recibieron transfusiones de eritrocitos durante el tratamiento aleatorizado. En el estudio COMFORT-II, la tasa de transfusiones de concentrado de eritrocitos fue del 51,4% en el grupo de Jakavi y del 38,4% en el grupo que recibió el mejor tratamiento disponible (MTD).

Trombocitopenia

En los pacientes que padecieron trombocitopenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de unas 8 semanas. La trombocitopenia solía revertir al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las cifras de plaquetas por encima de 50 000/mm³ fue de 14 días. Durante el período aleatorizado de los estudios se hicieron transfusiones de plaquetas al 4,5% de los pacientes que recibieron Jakavi y al 5,8% de los que recibieron los tratamientos de comparación. Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a trombocitopenia en el 0,7% de los pacientes del grupo de Jakavi y en el 0,9% de los pacientes que recibieron los tratamientos de comparación. Los pacientes con cifras de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³ antes de instaurar Jakavi padecieron con mayor frecuencia trombocitopenia de grado 3 o 4 que los que tenían cifras de plaquetas >200 000/mm³ (64,2% frente al 35,4%).

Neutropenia

En los pacientes que padecieron neutropenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición





de dicho trastorno fue de 12 semanas. Durante el período aleatorizado de los estudios, se comunicaron suspensiones o reducciones de la dosis debido a neutropenia en el 1% de los pacientes, y el 0,3% de los pacientes abandonaron el tratamiento a causa de ese trastorno.

Infecciones urinarias

El 1,0% de los pacientes de los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis padecieron infecciones de grado 3 o 4 en las vías urinarias. Se comunicó urosepsis (septicemia urinaria) en el 1,0% de los pacientes e infección renal en 1 paciente.

Nuevas interacciones:

Sustancias que pueden alterar la concentración plasmática de ruxolitinib

Inhibidores potentes de la CYP3A4: en sujetos sanos que recibieron ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) en dosis de 200 mg dos veces al día durante cuatro días, el AUC de Jakavi aumentó un 91% y la vida media se prolongó de 3,7 a 6,0 horas.

Cuando Jakavi se administra con inhibidores potentes de la CYP3A4, su dosis diaria total debe reducirse aproximadamente un 50%.

Es necesario hacer un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de citopenias y ajustar la dosis en función de la seguridad y la eficacia.

Inhibidores leves o moderados de la CYP3A4: en sujetos sanos que recibieron eritromicina (un inhibidor moderado de la CYP3A4) en dosis de 500 mg dos veces al día durante cuatro días, el AUC de Jakavi aumentó un 27%.

No se recomienda el ajuste de la dosis cuando Jakavi se administre junto con inhibidores leves o moderados de la CYP3A4 (como la eritromicina). Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de citopenias cuando se inicie un tratamiento con un inhibidor moderado de la CYP3A4.

Inhibidores moderados duales de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej., fluconazol): los modelos informáticos predicen que el AUC del ruxolitinib aumenta 2,9 y 4,3 veces cuando se coadministra con 200 o con 400 mg de fluconazol, respectivamente. Debe plantearse reducir la dosis un 50% cuando se administren medicamentos que inhiban tanto la CYP2C9 como la CYP3A4. Debe evitarse la administración de Jakavi con dosis de fluconazol superiores a los 200 mg por día.



Inductores de la CYP3A4: no se recomienda el ajuste de la dosis cuando se inicie un tratamiento con un inductor de la CYP3A4. Cabe la posibilidad de aumentar gradualmente la dosis de Jakavi si la efectividad terapéutica disminuye durante un tratamiento con dichos inductores.

En sujetos sanos que recibieron rifampicina (un inductor potente de la CYP3A4) en dosis de 600 mg una vez al día durante diez días, el AUC de Jakavi (después de la administración de una sola dosis) disminuyó un 71% y la vida media se redujo de 3,3 a 1,7 horas. Se apreció un aumento de la cantidad relativa de metabolitos activos con respecto al compuesto original.

Glucoproteína P y otros transportadores: no se recomienda el ajuste de la dosis cuando Jakavi se administre con sustancias que interactúan con la glucoproteína P y otros transportadores.

Otras interacciones farmacológicas estudiadas

Sustratos de la CYP3A4:

Un estudio en sujetos sanos indicó que Jakavi carece de interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con el midazolam (un sustrato de la CYP3A4).

Anticonceptivos orales:

Un estudio en sujetos sanos indicó que Jakavi no afecta la farmacocinética de un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel. Por lo tanto, no se prevé que la coadministración de ruxolitinib afecte la eficacia anticonceptiva de dicha combinación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto (NPI) Ref. No. 2018-PSB/GLC-0930-s con fecha de distribución 16 de abril de 2018.**
- **Declaración Sucinta (NSS) Ref. No. 2018-PSB/GLC-0930-s con fecha de distribución 16 de abril de 2018**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Instrucciones para la monitorización





Hemogramas: antes de iniciar un tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma.

Es necesario supervisar los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta que se hayan estabilizado las dosis y, luego, según proceda clínicamente.

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de Jakavi en la mielofibrosis es de 15 mg administrados por vía oral dos veces al día en los pacientes con cifras de plaquetas (trombocitos) de entre 100 000 y 200 000/mm³, y de 20 mg dos veces al día en los pacientes con cifras de plaquetas >200 000/mm³.

La dosis inicial recomendada de Jakavi en la policitemia vera es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día.

Se dispone de escasa información para recomendar una dosis inicial en los pacientes con cifras de plaquetas de entre 50 000/mm³ y 100 000/mm³. La dosis inicial recomendada máxima en tales pacientes es de 5 mg dos veces al día, que luego debe ajustarse con cautela.

Modificaciones de la dosis

Se puede ajustar la dosis en función de la seguridad y la eficacia. Debe interrumpirse el tratamiento si las cifras de plaquetas son menores que 50 000/mm³ o las cifras absolutas de neutrófilos, inferiores a 500/mm³.

En la policitemia vera, también se debe interrumpir el tratamiento cuando la hemoglobina sea inferior a 8 g/dl.

En cuanto las cifras sanguíneas aumenten por arriba de esos valores, se puede reanudar el tratamiento con 5 mg dos veces al día, y luego se puede aumentar la dosis gradualmente basándose en la supervisión cuidadosa de los hemogramas.

Si las cifras de plaquetas descienden por debajo de 100 000/ mm³, hay que pensar en reducir la dosis para no tener que interrumpir el tratamiento debido a trombocitopenia. En la policitemia vera, también se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis si la hemoglobina desciende por debajo de los 12 g/dl, y se recomienda reducir la dosis cuando la hemoglobina sea inferior a 10 g/dl.

Si la eficacia se considera insuficiente y mientras los hemogramas resulten satisfactorios, se puede aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día como máximo, hasta alcanzar la dosis máxima de 25 mg dos veces al día.





La dosis inicial no debe aumentarse durante las cuatro primeras semanas de tratamiento ni con mayor frecuencia que cada 2 semanas pasado dicho período.

Instrucciones de administración

La dosis máxima de Jakavi es de 25 mg dos veces al día.

Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis usual siguiente tal como se le ha prescrito.

El tratamiento puede continuar mientras proporcione más beneficios que riesgos al paciente.

Ajuste de la dosis en caso de coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 o fluconazol:

Quando Jakavi se administra con inhibidores potentes de la CYP3A4 o con inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p. ej., fluconazol), la dosis diaria total de Jakavi debe reducirse aproximadamente en un 50%, disminuyendo ya sea la dosis diaria que se administra dos veces al día o bien la frecuencia de administración a la correspondiente dosis de una vez al día si no resulta práctica la administración de dos veces al día. Debe evitarse la administración simultánea de Jakavi con dosis de fluconazol superiores a los 200 mg por día.

Al inicio de la administración de un inhibidor potente de la CYP3A4 o de un inhibidor moderado dual de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4, se recomienda la supervisión más asidua de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con Jakavi.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), la dosis inicial recomendada —basada en la cifra de plaquetas en los pacientes con mielofibrosis— debe reducirse aproximadamente un 50%. En los pacientes con policitemia vera y disfunción renal severa, la dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Los pacientes diagnosticados de disfunción renal severa mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.





Los escasos datos disponibles no permiten determinar cuáles son las mejores opciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis.

Los datos recabados en esta población indican que los pacientes con mielofibrosis en diálisis deben recibir una sola dosis inicial de 15 o 20 mg, según la cifra de plaquetas, y dosis únicas posteriores solamente después de cada sesión de diálisis y con una cuidadosa vigilancia de la seguridad y la eficacia.

La posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera e insuficiencia renal terminal en hemodiálisis es una sola dosis de 10 mg, que se administrará después de la diálisis y solamente el día de hemodiálisis y con una vigilancia cuidadosa de la seguridad y la eficacia.

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en la cifra de plaquetas, debe reducirse aproximadamente un 50%. Los pacientes diagnosticados de disfunción hepática mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

Pacientes pediátricos

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Jakavi en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

No se recomiendan ajustes adicionales de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Modo de administración

Jakavi se administra por vía oral, con o sin alimentos

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad del producto se analizó en un total de 982 pacientes (con mielofibrosis o policitemia vera) que recibieron Jakavi en estudios de fase II y III.

Mielofibrosis

En el período aleatorizado de ambos estudios pivotaes —COMFORT-I y COMFORT-II— los pacientes recibieron Jakavi durante 10,8 meses (mediana de una serie de valores de entre 0,3 y 23,5 meses). La mayoría de los pacientes (el 68,4%) fueron tratados durante por lo menos 9 meses. De los 301 pacientes





tratados, 111 (36,9%) presentaban una cifra inicial de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³, y 190 de ellos (63,1%), una cifra >200 000/mm³.

En esos estudios clínicos, se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos en el 11,3% de los pacientes, con independencia de la causalidad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron la trombocitopenia y la anemia.

Entre las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos [CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events]) se registraron anemia (82,4%), trombocitopenia (69,8%) y neutropenia (16,6%).

La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron las equimosis (21,6%), los mareos (15,3%) y las cefaleas (14,0%).

Las tres anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes fueron las elevaciones de alanina-aminotransferasa (27,2%) y de aspartato-aminotransferasa (19,9%) y la hipercolesterolemia (16,9%).

Los datos de seguridad a largo plazo proceden de dos estudios pivotaes de fase III en el que se evaluaron 457 pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib, entre ellos, pacientes asignados al azar inicialmente al grupo del ruxolitinib (n=301; exposición: 0,3 a 68,1 meses, exposición mediana: 33,4 meses), y pacientes que recibieron ruxolitinib cuando cambiaron del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n=156; exposición: 0,5 a 59,8 meses, exposición mediana: 25,0 meses). La frecuencia acumulada de eventos adversos aumentó proporcionalmente al aumento del tiempo de seguimiento.

Con estos datos actualizados, se observó que el 27,4% de los pacientes tratados con ruxolitinib tuvo que interrumpir el tratamiento debido a los eventos adversos.

Policitemia vera

La seguridad de Jakavi se evaluó en 184 pacientes con policitemia vera en dos estudios de fase III y IIIb, aleatorizados, sin enmascaramiento y comparativos (RESPONSE y RESPONSE-2, respectivamente). Las reacciones adversas enumeradas a continuación reflejan el período aleatorizado de los estudios



(hasta las semanas 32 y 28, para RESPONSE y RESPONSE-2, respectivamente) con una exposición equivalente al ruxolitinib y al mejor tratamiento disponible. La duración mediana de la exposición a Jakavi durante los períodos aleatorizados de los estudios fue de 7,85 meses (intervalo: 0,03 - 7,85 meses).

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 2,2% de los pacientes.

Las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la anemia (40,8%) y la trombocitopenia (16,8%). Se notificó anemia o trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 1,1% o 3,3% de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron los mareos (9,2%), el estreñimiento (8,7%) y la hipertensión (6,5%). Las tres anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes (de cualquier grado, según los CTCAE) identificadas como reacciones adversas fueron las elevaciones de la aspartato-aminotransferasa (26,1%), las elevaciones de la alanina-aminotransferasa (22,3%) y la hipercolesterolemia (20,7%). Todas eran de grado 1 o 2, salvo el episodio único de elevación de alanina-aminotransferasa, que fue de grado 3.

La seguridad a largo plazo se evaluó usando datos de 367 pacientes con policitemia vera tratados con ruxolitinib en dos estudios de fase III, que incluían datos de pacientes inicialmente asignados al azar al grupo de ruxolitinib (n = 184, exposición: 0,03 a 43,5 meses, exposición mediana de 18,9 meses) y datos de pacientes que recibieron ruxolitinib tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 149, exposición: 0,2 a 33,5 meses, exposición mediana de 12,0 meses). Con el aumento de la exposición se registró una frecuencia acumulada mayor de eventos adversos, pero no surgieron signos de toxicidad nuevos. Después de corregir los valores en función de la exposición, las frecuencias de eventos adversos eran generalmente comparables a las observadas durante los períodos iniciales de los estudios aleatorizados.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$).





En el programa de estudios clínicos, la severidad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), que definen los grados de severidad (grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = severo y grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante).

Tabla 1 Categoría de frecuencia de las reacciones adversas comunicadas en los estudios de fase III (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE-2)

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Infecciones e infestaciones		
Infecciones urinarias ¹	Muy frecuente	Frecuente
Neumonía ¹	Frecuente	-
Herpes zóster ¹	Frecuente	Frecuente
Tuberculosis [*]	Infrecuente	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia²		
CTCAE ¹ , grado 4 (<6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<8,0 – 6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia²		
CTCAE, grado 4 (<25 000/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50 000 – 25 000/mm ³)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia²		
CTCAE, grado 4 (<500/mm ³)	Frecuente	-
CTCAE, grado 3 (<1000 – 500/mm ³)	Frecuente	-
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Aumento de peso ¹	Muy frecuente	Frecuente



Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Hipercolesterolemia ² CTCAE, grados 1 y 2	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ² CTCAE, grado 1	–	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea ¹	Muy frecuente	–
Trastornos gastrointestinales		
Flatulencia ¹	Frecuente	–
Estreñimiento ¹	–	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina-aminotransferasa ² CTCAE, grado 3 (> 5 x – 20 x LSN)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato-aminotransferasa ² CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Equimosis ¹	Muy frecuente	–
Trastornos vasculares		
Hipertensión ¹	–	Frecuente
¹ Frecuencia basada en datos sobre eventos adversos. ² Frecuencia basada en cifras de laboratorio. ³ Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0; grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = severo, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante. LSN = límite superior del intervalo normal de valores * La frecuencia se basa en todos los pacientes expuestos al ruxolitinib de los ensayos clínicos (N=4755)		

Al retirar el tratamiento, los pacientes con mielofibrosis pueden volver a padecer los síntomas de tal enfermedad, como cansancio, dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso. En los estudios clínicos sobre mielofibrosis, la puntuación total de síntomas de





mielofibrosis volvió a ser gradualmente la del inicio en un plazo de 7 días después de suspender la administración.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Anemia

En los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera anemia de grado 2 o superior (según los CTCAE) fue de 1,5 meses. Un paciente (0,3%) abandonó el tratamiento debido a anemia.

En los pacientes que recibieron Jakavi, las disminuciones medias de las cifras de hemoglobina alcanzaron un nadir de entre 15 y 20 g/l por debajo del valor inicial después de 8 a 12 semanas de tratamiento y luego revirtieron gradualmente hasta alcanzar un nuevo estado de equilibrio de alrededor de 10 g/l por debajo del valor inicial. Esta pauta se observó con independencia de si el paciente había recibido transfusiones durante el tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, aleatorizado y comparativo con placebo, el 59,4% de los pacientes tratados con Jakavi y el 37,1% de los pacientes del grupo del placebo recibieron transfusiones de eritrocitos durante el tratamiento aleatorizado. En el estudio COMFORT-II, la tasa de transfusiones de concentrado de eritrocitos fue del 51,4% en el grupo de Jakavi y del 38,4% en el grupo que recibió el mejor tratamiento disponible (MTD).

Trombocitopenia

En los pacientes que padecieron trombocitopenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de unas 8 semanas. La trombocitopenia solía revertir al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las cifras de plaquetas por encima de $50\ 000/\text{mm}^3$ fue de 14 días. Durante el período aleatorizado de los estudios se hicieron transfusiones de plaquetas al 4,5% de los pacientes que recibieron Jakavi y al 5,8% de los que recibieron los tratamientos de comparación. Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a trombocitopenia en el 0,7% de los pacientes del grupo de Jakavi y en el 0,9% de los pacientes que recibieron los tratamientos de comparación. Los pacientes con cifras de plaquetas de entre $100\ 000/\text{mm}^3$ y $200\ 000/\text{mm}^3$ antes de instaurar Jakavi padecieron con mayor frecuencia trombocitopenia de grado 3 o 4 que los que tenían cifras de plaquetas $>200\ 000/\text{mm}^3$ (64,2% frente al 35,4%).

Neutropenia





En los pacientes que padecieron neutropenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de 12 semanas. Durante el período aleatorizado de los estudios, se comunicaron suspensiones o reducciones de la dosis debido a neutropenia en el 1% de los pacientes, y el 0,3% de los pacientes abandonaron el tratamiento a causa de ese trastorno.

Infecciones urinarias

El 1,0% de los pacientes de los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis padecieron infecciones de grado 3 o 4 en las vías urinarias. Se comunicó urosepsis (septicemia urinaria) en el 1,0% de los pacientes e infección renal en 1 paciente.

Nuevas interacciones:

Sustancias que pueden alterar la concentración plasmática de ruxolitinib

Inhibidores potentes de la CYP3A4: en sujetos sanos que recibieron ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) en dosis de 200 mg dos veces al día durante cuatro días, el AUC de Jakavi aumentó un 91% y la vida media se prolongó de 3,7 a 6,0 horas.

Cuando Jakavi se administra con inhibidores potentes de la CYP3A4, su dosis diaria total debe reducirse aproximadamente un 50%.

Es necesario hacer un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de citopenias y ajustar la dosis en función de la seguridad y la eficacia.

Inhibidores leves o moderados de la CYP3A4: en sujetos sanos que recibieron eritromicina (un inhibidor moderado de la CYP3A4) en dosis de 500 mg dos veces al día durante cuatro días, el AUC de Jakavi aumentó un 27%.

No se recomienda el ajuste de la dosis cuando Jakavi se administre junto con inhibidores leves o moderados de la CYP3A4 (como la eritromicina). Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de citopenias cuando se inicie un tratamiento con un inhibidor moderado de la CYP3A4.

Inhibidores moderados duales de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej., fluconazol): los modelos informáticos predicen que el AUC del ruxolitinib aumenta 2,9 y 4,3 veces cuando se coadministra con 200 o con 400 mg de fluconazol, respectivamente. Debe plantearse reducir la dosis un 50% cuando se administren medicamentos que inhiban tanto la CYP2C9 como la CYP3A4. Debe





evitarse la administración de Jakavi con dosis de fluconazol superiores a los 200 mg por día.

Inductores de la CYP3A4: no se recomienda el ajuste de la dosis cuando se inicie un tratamiento con un inductor de la CYP3A4. Cabe la posibilidad de aumentar gradualmente la dosis de Jakavi si la efectividad terapéutica disminuye durante un tratamiento con dichos inductores.

En sujetos sanos que recibieron rifampicina (un inductor potente de la CYP3A4) en dosis de 600 mg una vez al día durante diez días, el AUC de Jakavi (después de la administración de una sola dosis) disminuyó un 71% y la vida media se redujo de 3,3 a 1,7 horas. Se apreció un aumento de la cantidad relativa de metabolitos activos con respecto al compuesto original.

Glucoproteína P y otros transportadores: no se recomienda el ajuste de la dosis cuando Jakavi se administre con sustancias que interactúan con la glucoproteína P y otros transportadores.

Otras interacciones farmacológicas estudiadas

Sustratos de la CYP3A4:

Un estudio en sujetos sanos indicó que Jakavi carece de interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con el midazolam (un sustrato de la CYP3A4).

Anticonceptivos orales:

Un estudio en sujetos sanos indicó que Jakavi no afecta la farmacocinética de un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel. Por lo tanto, no se prevé que la coadministración de ruxolitinib afecte la eficacia anticonceptiva de dicha combinación

3.1.9.6 PRIMAQUINA

Expediente : 19943341
Radicado : 2017142113
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Grupo de Apoyo a la Sala Especializada

Composición: Cada tableta contiene 15mg de Primaquina

Forma farmacéutica: Tableta





El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre la posología para el producto de referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la posología para el producto de referencia es la siguiente:

Adultos: 1 comprimido (15 mg de base de primaquina) diariamente durante 14 días.

En caso de deficiencia leve a moderada de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD): 0.75 mg / kg de base de primaquina una vez a la semana durante 8 semanas

3.1.9.7 STAMARIL®

Expediente : 47855
Radicado : 2017140569 / 20181122603
Fecha : 19/06/2018
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis contiene 1000UI de virus de la fiebre amarilla (producido en embriones de pollo libre de patógenos) cepa 17d (viv, atenuado) no menos de 1000 UI

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

Profilaxis de la fiebre amarilla

Contraindicaciones:

- Reacción de hipersensibilidad a los huevos, proteínas de pollo, o cualquier componente de este medicamento.
 - reacciones graves de hipersensibilidad (p.ej., anafilaxis) después de una inyección anterior de cualquier vacuna contra la fiebre amarilla.
 - inmunodepresión, bien congénita, idiopática o a consecuencia de un tratamiento con corticoides por vía general (en dosis superiores a las usadas por vía local o en inhalación), o debida a radioterapia o a medicamentos citotóxicos.
 - historia de disfunción del timo (incluyendo timoma, timentomía).





- infección sintomática por vih.
- Infección asintomática por vih cuando se acompaña de función inmune disminuida probada.
 - niños menores de 6 meses.
 - enfermedad febril aguda en curso.

Precauciones y advertencias:

Como sucede con cualquier vacuna inyectable, se debe disponer siempre de un tratamiento médico adecuado y se debe efectuar siempre un seguimiento en caso de que suceda una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad después de la administración de la vacuna.

Este medicamento sólo debe administrarse a personas que están/estarán en riesgo de infección por el virus de la fiebre amarilla o que deben ser vacunadas para cumplir con reglamentación sanitaria internacional. Antes de cualquier vacunación contra la fiebre amarilla, se debe tener especial cuidado en identificar a aquellas personas que pueden presentar un riesgo elevado de reacciones adversas después de la vacunación

- embarazo: no se han realizado estudios de reproducción animal con este medicamento y se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos no indican efectos adversos de este medicamento en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. No obstante, este medicamento debe administrarse a mujeres embarazadas sólo cuando sea absolutamente necesario y sólo después de una cuidadosa consideración de la relación entre el beneficio y los riesgos.

- lactancia: debido al riesgo probable de transmisión de la cepa viral de la vacuna al bebé lactante durante la lactancia, este medicamento no debe administrarse a las madres que dan de lactar salvo en caso de necesidad claramente identificada como en el contexto de la lucha contra una epidemia, y después de una consideración de la relación entre el beneficio y los riesgos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018004657 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
- Modificación de reacciones adversas





- Inseto versión04/ 2016
- Información para prescribir versión04/ 2016
- RCP versión04/ 2016

Nueva dosificación:

Vacunación primaria

La vacuna se debe administrar al menos 10 días antes de entrar a una zona endémica ya que es posible que la inmunidad protectora no se alcance al menos hasta que haya transcurrido este tiempo.

Adultos: una sola dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida.

Población pediátrica:

- Niños de 9 meses y mayores: una sola dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida.
- Niños de 6 a 9 meses: la vacunación contra la fiebre amarilla no se recomienda en niños de entre 6 y 9 meses excepto en circunstancias concretas y de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles, en cuyo caso la dosis debe ser la misma que para los niños de 9 meses y mayores.
- Niños de menos de 6 meses: Stamaril está contraindicado en niños de menos de 6 meses.

Re-vacunación

Se espera que la duración de la protección tras la administración de una sola dosis de 0,5 ml de Stamaril sea de al menos 10 años y podría durar toda la vida.

Se podría necesitar una dosis de refuerzo (0.5 mililitros):

- Si usted o su hijo tuvieron una respuesta insuficiente a la primera dosis,
- O después de al menos 10 años si se solicita como condición para entrar a algunos países.

Método de administración

Para la administración por vía intramuscular, los lugares de inyección recomendados son la región anterolateral del muslo en niños de menos de 12 meses, la región anterolateral del muslo (o el músculo deltoides si hay masa muscular adecuada) en niños de 12 a 35 meses o el músculo deltoides en niños de 36 meses en adelante y adultos.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Para las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración.





Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se puede presentar síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Es importante contar con medidas de prevención para evitar lesiones en caso de desmayo y para atender las reacciones sincopales.

No administrar por vía intravascular.

Debido a que la inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la inyección, STAMARIL no se debe administrar por vía intramuscular a personas con algún trastorno de la coagulación, como hemofilia o trombocitopenia, o a personas bajo terapia anticoagulante. Se debe utilizar la vía de administración subcutánea en su lugar.

Enfermedad neurotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AND)

Muy raramente, se han informado casos de YEL-AND después de la vacunación, con secuelas o resultado mortal en algunos casos. Hasta la fecha, la mayoría de los casos de YEL-AND se han informado en los sujetos primovacunados dentro de los 30 días siguientes a la vacunación. El riesgo parece ser mayor en sujetos de edad superior a 60 años y menos de 9 meses (incluidos los lactantes expuestos a la vacuna durante la lactancia), aunque también se han informado casos en otros grupos de edad. La inmunodeficiencia congénita o adquirida también se reconoce como un factor de riesgo potencial.

Edad

Stamaril está contraindicado en niños de menos de 6 meses.

Mujeres embarazadas o en período de lactancia

Stamaril no debe ser administrado a mujeres embarazadas o en período de lactancia a menos que sea realmente necesario y después de una consideración de la relación entre los riesgos y los beneficios.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Puede inducir resultados falsos positivos en pruebas de laboratorio y/o diagnóstico para otras enfermedades relacionadas con flavivirus como el dengue o la encefalitis japonesa.

Embarazo y lactancia

Fertilidad





No se han realizado estudios de fertilidad animal con Stamaril y no se cuenta con datos sobre la fertilidad humana.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

En todos los estudios clínicos, 4.896 sujetos (de todas las edades) recibieron STAMARIL.

En el estudio más representativo de la población general, las reacciones que se informaron con más frecuencia (entre el 12 % y el 18 % de los sujetos) fueron cefalea, astenia, dolor en el lugar de la inyección y mialgia.

En el estudio más representativo de la población de niños pequeños, las reacciones que se informaron con más frecuencia (entre el 32 % y el 35 % de los niños pequeños) fueron irritabilidad, llanto y pérdida del apetito.

Las reacciones adversas ocurrieron generalmente en los primeros tres días después de la vacunación, con excepción de la fiebre, que ocurrió entre el día 4 y el día 14.

Estas reacciones generalmente no duraron más de 3 días.

Las reacciones locales y sistémicas fueron generalmente de intensidad leve; sin embargo, se informó al menos una reacción intensa en el lugar de la inyección en el 0,8 % de los sujetos de la población general y en el 0,3 % de los niños pequeños, y al menos una reacción sistémica intensa en el 1,4 % de los sujetos de la población general y en el 4,9 % de los niños pequeños.

Los casos de reacciones adversas graves como la hipersensibilidad intensa o las reacciones anafilácticas, la enfermedad neurotrópica o viscerotrópica (YEL-AND; YEL-AVD) se han informado después de la comercialización (ver subsecciones b. Lista tabulada de reacciones adversas y c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas).

b. Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla resume la frecuencia de las reacciones adversas que se registraron tras la vacunación con STAMARIL durante los estudios clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización en todo el mundo.

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia, usando la convención siguiente:

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)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión04/ 2016**
- **Información para prescribir versión04/ 2016**
- **RCP versión04/ 2016**

Nueva dosificación:

Vacunación primaria

La vacuna se debe administrar al menos 10 días antes de entrar a una zona endémica ya que es posible que la inmunidad protectora no se alcance al menos hasta que haya transcurrido este tiempo.

Adultos: una sola dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida.

Población pediátrica:

- **Niños de 9 meses y mayores:** una sola dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida.
- **Niños de 6 a 9 meses:** la vacunación contra la fiebre amarilla no se recomienda en niños de entre 6 y 9 meses excepto en circunstancias concretas y de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles, en cuyo caso la dosis debe ser la misma que para los niños de 9 meses y mayores.
- **Niños de menos de 6 meses:** Stamaril está contraindicado en niños de menos de 6 meses.

Re-vacunación

Se espera que la duración de la protección tras la administración de una sola dosis de 0,5 ml de Stamaril sea de al menos 10 años y podría durar toda la vida.

Se podría necesitar una dosis de refuerzo (0.5 mililitros):

- **Si usted o su hijo tuvieron una respuesta insuficiente a la primera dosis,**





- O después de al menos 10 años si se solicita como condición para entrar a algunos países.

Método de administración

Para la administración por vía intramuscular, los lugares de inyección recomendados son la región anterolateral del muslo en niños de menos de 12 meses, la región anterolateral del muslo (o el músculo deltoides si hay masa muscular adecuada) en niños de 12 a 35 meses o el músculo deltoides en niños de 36 meses en adelante y adultos.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Para las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se puede presentar síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Es importante contar con medidas de prevención para evitar lesiones en caso de desmayo y para atender las reacciones sincopales.

No administrar por vía intravascular.

Debido a que la inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la inyección, STAMARIL no se debe administrar por vía intramuscular a personas con algún trastorno de la coagulación, como hemofilia o trombocitopenia, o a personas bajo terapia anticoagulante. Se debe utilizar la vía de administración subcutánea en su lugar.

Enfermedad neurotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AND)

Muy raramente, se han informado casos de YEL-AND después de la vacunación, con secuelas o resultado mortal en algunos casos. Hasta la fecha, la mayoría de los casos de YEL-AND se han informado en los sujetos primovacunados dentro de los 30 días siguientes a la vacunación. El riesgo parece ser mayor en sujetos de edad superior a 60 años y menos de 9 meses (incluidos los lactantes expuestos a la vacuna durante la lactancia), aunque también se han informado casos en otros grupos de edad. La inmunodeficiencia congénita o adquirida también se reconoce como un factor de riesgo potencial.

Edad





Stamaril está contraindicado en niños de menos de 6 meses.

Mujeres embarazadas o en período de lactancia

Stamaril no debe ser administrado a mujeres embarazadas o en período de lactancia a menos que sea realmente necesario y después de una consideración de la relación entre los riesgos y los beneficios.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Puede inducir resultados falsos positivos en pruebas de laboratorio y/o diagnóstico para otras enfermedades relacionadas con flavivirus como el dengue o la encefalitis japonesa.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad animal con Stamaril y no se cuenta con datos sobre la fertilidad humana.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

En todos los estudios clínicos, 4.896 sujetos (de todas las edades) recibieron STAMARIL.

En el estudio más representativo de la población general, las reacciones que se informaron con más frecuencia (entre el 12 % y el 18 % de los sujetos) fueron cefalea, astenia, dolor en el lugar de la inyección y mialgia.

En el estudio más representativo de la población de niños pequeños, las reacciones que se informaron con más frecuencia (entre el 32 % y el 35 % de los niños pequeños) fueron irritabilidad, llanto y pérdida del apetito.

Las reacciones adversas ocurrieron generalmente en los primeros tres días después de la vacunación, con excepción de la fiebre, que ocurrió entre el día 4 y el día 14.

Estas reacciones generalmente no duraron más de 3 días.

Las reacciones locales y sistémicas fueron generalmente de intensidad leve; sin embargo, se informó al menos una reacción intensa en el lugar de la inyección en el 0,8 % de los sujetos de la población general y en el 0,3 % de los niños pequeños, y al menos una reacción sistémica intensa en el 1,4 % de los sujetos de la población general y en el 4,9 % de los niños pequeños.





Los casos de reacciones adversas graves como la hipersensibilidad intensa o las reacciones anafilácticas, la enfermedad neurotrópica o viscerotrópica (YEL-AND; YEL-AVD) se han informado después de la comercialización.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla resume la frecuencia de las reacciones adversas que se registraron tras la vacunación con STAMARIL durante los estudios clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización en todo el mundo.

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia, usando la convención siguiente:

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)

3.1.9.8 CUROSURF® 3,0 ML

Expediente : 19906078

Radicado : 20181144643

Fecha : 19/07/2018

Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición:

Cada vial por 3mL contiene 240mg de fracción fosfolípida de pulmón de porcino

Forma farmacéutica:

Suspensiones

Indicaciones:

Tratamiento de niños recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR).

Profilaxis de niños recién nacidos prematuros con riesgo de SDR.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. No se conocen hasta la fecha contraindicaciones específicas al uso de curosurf®.

Precauciones y advertencias:



Advertencias especiales y precauciones de empleo:

Antes de iniciarse el tratamiento, deben estabilizarse las condiciones generales del recién nacido. También se recomienda corregir la acidosis, hipotensión, anemia, hipoglicemia e hipotermia.

En el caso de reflujo, se debe interrumpir la administración de curosurf®, y si es necesario, la presión del pico inspiratorio en el ventilador debe incrementarse hasta que se elimine la obstrucción del tubo endotraqueal.

Los niños cuyos parámetros ventilatorios se alteran considerablemente durante o inmediatamente después de la instilación pueden tener una obstrucción mucosa en el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco.

La succión antes de la instilación puede reducir la probabilidad que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha una obstrucción mucosa del tubo endotraqueal y con la succión no logra eliminarse, el tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten un riesgo vital.

En el caso de episodios de bradicardia, hipotensión y reducción de la saturación de oxígeno, debe interrumpirse la administración de curosurf® así como establecerse e implementarse medidas idóneas para normalizar la frecuencia cardiaca. Una vez lograda la estabilización, el niño puede ser tratado nuevamente con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración del medicamento la distensibilidad pulmonar puede mejorar rápidamente, requiriéndose una rápida reducción del pico de presión inspiratoria sin esperar una confirmación del análisis de los gases hemáticos.

La mejora del intercambio gaseoso alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial, por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar la hiperoxia. Con el objeto de mantener niveles adecuados de oxígeno en la sangre, además de realizar un análisis periódico de gases sanguíneos se recomienda la continua monitorización transcutánea del pao₂ o de la saturación de oxígeno.





La ventilación a presión positiva continua por vía nasal (ncpap) puede ser usada en la terapia de mantenimiento de los recién nacidos tratados con surfactante, pero sólo en unidades equipadas a tal efecto.

Los recién nacidos tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a los síntomas de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe administrar una terapia antibiótica adecuada.

En los casos de respuesta insatisfactoria al tratamiento con curosurf® o de rápida recaída, antes de la administración de la siguiente dosis es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como persistencia del ducto de botallo abierto u otras afecciones pulmonares, como la neumonía.

Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Es posible que la administración del surfactante disminuya la gravedad del sdr pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los recién nacidos prematuros pueden tener otras complicaciones asociadas a su inmadurez. Tras la administración de curosurf® se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral de 2 a 10 minutos de duración. Esto se ha observado en un único estudio, por lo que su impacto no está claro.

Se recomienda efectuar la profilaxis con surfactante en estructuras donde sea posible la terapia intensiva neonatal con monitorización y cuidados continuos, ateniéndose a las siguientes indicaciones:

A) en casi todos los recién nacidos de edad gestacional inferior a las 27 semanas, la profilaxis debe efectuarse dentro de los primeros 15 minutos de vida;

B) en los recién nacidos de edad gestacional entre 26 y 30 semanas, la profilaxis debe considerarse si se requiere la intubación en la sala de parto o si la madre no recibió profilaxis con corticosteroides; en cambio, si fue realizado el tratamiento profiláctico materno con esteroides el surfactante debe administrarse sólo en caso de sdr;

C) en base a otros factores de riesgo, la profilaxis debe considerarse en los recién nacidos prematuros cuando se presenta una de las siguientes condiciones: asfisia perinatal, diabetes materna, embarazos múltiples, sexo masculino, antecedentes de sdr y parto cesáreo.





En los demás recién nacidos prematuros se recomienda la administración precoz del surfactante a los primeros signos de sdr.

No hay información disponible sobre los efectos de dosis iniciales distintas a 100 ó 200 mg/kg, la administración más frecuente (intervalos inferiores a las 12 horas) o la administración de curosurf® iniciada 15 horas más tarde del diagnóstico de sdr.

No ha sido estudiada la administración de curosurf® en recién nacidos prematuros con hipotensión grave.

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

- Modificación de vía de administración
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181144643
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181144643

Nueva vía de administración:

Curosurf debe ser administrado solo en ámbito hospitalario, por personales médicos capacitados y con experiencia en terapia intensiva de recién nacidos prematuros, teniendo a disposición instrumentos adecuados para la ventilación y monitorización de recién nacidos con SDR.

Tratamiento: Como dosis de carga se recomienda na administración en bolo de 100-200 mg/Kg (1,25 -2,5 ml/kg) de peso corpóreo. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a intervalos mínimos de 12 horas en los recién nacidos que sigan requiriendo ventilación asistida y oxígeno suplementario (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Una vez realizado el diagnostico de SDR, es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible.

Profilaxis: Administrar 100-200 mg/Kg (1,25-2,5 ml/kg) de peso corpóreo dentro de los primeros 15 minutos de vida. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a las 6-12 horas después de la primera dosis y luego a intervalos de 12 horas en caso de SDR que requiera ventilación asistida (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).





Curosurf se presenta en viales listos para el uso, que deben conservarse a temperaturas comprendidas entre +2 y +8 °C

Antes de su utilización, el vial debe calentarse a temperatura ambiente, por ejemplo sujetándolo entre las manos durante unos minutos, e invertirse suavemente varias veces, sin agitar, hasta obtener una suspensión uniforme.

La suspensión debe extraerse del vial mediante una aguja y una jeringa estéril, siguiendo las instrucciones indicadas a continuación:

1. Localice la muesca (FLIP UP) en el tapón de plástico coloreado
2. Levante la muesca y tire hacia arriba
3. Tire del tapón de plástico con la porción de aluminio hacia abajo
- 4 y 5. Saque todo el anillo arrancando el envoltorio de aluminio
- 6 y 7. Saque el tapón de goma para extraer el contenido

Curosurf puede ser administrado:

a. Desconectando al niño del respirador mecánico

Desconectar al niño momentáneamente del respirador mecánico y administrar de 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de suspensión en un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea a través del tubo endotraqueal. Mantener aproximadamente durante un minuto la ventilación asistida con ambu y luego conectar de nuevo al niño al respirador mecánico en las mismas condiciones que antes de la administración. Si se requieren dosis adicionales (1,25 ml/kg equivalentes a 100 mg/kg), pueden administrarse de la misma manera;

b. Sin desconectar al niño del respirador mecánico

Administrar de 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de suspensión en un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea mediante el paso de un catéter dentro del tubo endotraqueal a través del puerto de succión. Si se requieren dosis adicionales (1,25 ml/kg equivalentes a 100 mg/kg), pueden administrarse de la misma manera.

c. intubación Surfactante Extubación (INSURE)

Hay una tercera opción que consiste en intubar al niño con la única finalidad de administrar el surfactante. Las dosis son las mismas que se indican para las opciones a) y b). En este caso el niño se ventila manualmente y, tras haberle administrado el surfactante y haberlo extubado, es posible aplicar la ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP).



Independientemente del modo de administración, se recomienda el control frecuente de los gases hemáticos dado que, posteriormente a la administración, se presenta generalmente un aumento inmediato del PaO₂ o de la saturación de oxígeno.

De todos modos se aconseja efectuar la continua monitorización transcutánea del PaO₂ o de la saturación de oxígeno para prevenir la hiperoxia.

d. Administración Menos Invasiva del Surfactante mediante un catéter fino (LISA por su acrónimo en inglés Less Invasive Surfactant Administration).

Alternativamente, en niños prematuros que respiran espontáneamente Curosurf puede administrarse a través de la técnica de Administración Menos Invasiva del Surfactante (LISA) usando un catéter fino. Las dosis son las mismas que las indicadas en las modalidades de administración mencionadas en los apartados a., b. y c. Un catéter de diámetro pequeño se coloca en la tráquea de los niños en CPAP, asegurando la respiración continua espontánea, con visualización directa de las cuerdas vocales por laringoscopia. Curosurf se instila en un bolo único durante 0,5-3 minutos. Tras la instilación de Curosurf, el tubo se retira inmediatamente. El tratamiento CPAP debe mantenerse durante todo el proceso.

Nuevas precauciones y advertencias:

Los niños cuyos parámetros ventilatorios se alteran considerablemente durante o inmediatamente después de la instilación pueden tener una obstrucción mucosa en el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco.

La succión antes de la instilación puede reducir la probabilidad que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha una obstrucción mucosa del tubo endotraqueal y con la succión no logra eliminarse. El tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten un riesgo vital.

En el caso de episodios de bradicardia, hipotensión y reducción de la saturación de oxígeno, debe interrumpirse la administración de CUROSURF así como establecerse e implementarse medidas idóneas para normalizar la frecuencia cardíaca. Una vez lograda la estabilización, el niño puede ser tratado nuevamente con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración del medicamento la distensibilidad pulmonar puede mejorar rápidamente, requiriéndose una rápida reducción del pico de presión inspiratoria sin esperar una confirmación del análisis de los gases hemáticos.





La mejora del intercambio gaseoso alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial, por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar la hiperoxia. Con el objeto de mantener niveles adecuados de oxígeno en la sangre, además de realizar un análisis periódico de gases sanguíneos se recomienda la continua monitorización transcutánea del PaO₂ o de la saturación de oxígeno.

La ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP) puede ser usada en la terapia de mantenimiento de los recién nacidos tratados con surfactante, pero sólo en unidades equipadas a tal efecto.

Los recién nacidos tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a los síntomas de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe administrar una terapia antibiótica adecuada.

En los casos de respuesta insatisfactoria al tratamiento con Curosurf o de rápida recaída, antes de la administración de la siguiente dosis es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como persistencia del dueto de Botallo abierto u otras afecciones pulmonares, como la neumonía.

Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Es posible que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los recién nacidos prematuros pueden tener otras complicaciones asociadas a su inmadurez. Tras la administración de Curosurf se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral de 2 a 10 minutos de duración. Esto se ha observado en un único estudio, por lo que su impacto no está claro.

Se recomienda efectuar la profilaxis con surfactante en estructuras donde sea posible la terapia intensiva neonatal con monitorización y cuidados continuos, ateniéndose a las siguientes indicaciones:

- a) en casi todos los recién nacidos de edad gestacional inferior a las 27 semanas, la profilaxis debe efectuarse dentro de los primeros 15 minutos de vida;
- b) en los recién nacidos de edad gestacional entre 26 y 30 semanas, la profilaxis debe considerarse si se requiere la intubación en la sala de parto o si la madre no recibió profilaxis con corticosteroides; en cambio, si fue realizado el tratamiento





profiláctico materno con esteroides el surfactante debe administrarse sólo en caso de SDR;

c) en base a otros factores de riesgo, la profilaxis debe considerarse en los recién nacidos prematuros cuando se presenta una de las siguientes condiciones: asfisia perinatal, diabetes materna, embarazos múltiples, sexo masculino, antecedentes de SDR y parto cesáreo.

En los demás recién nacidos prematuros se recomienda la administración precoz del surfactante a los primeros signos de SDR.

No hay información disponible sobre los efectos de dosis iniciales distintas a 100 o 200 mg/kg, la administración más frecuente (intervalos inferiores a las 12 horas) o la administración de Curosurf iniciada 15 horas más tarde del diagnóstico de SDR.

No ha sido estudiada la administración de Curosurf en recién nacidos prematuros con hipotensión grave.

Cuando Curosurf se administra a través de la técnica LISA, se ha notificado un incremento en la frecuencia de bradicardia, apnea y saturación de oxígeno reducida. Estos eventos son generalmente de duración corta, sin consecuencias durante la administración y fácilmente tratables. Si estos eventos se consideraran graves, pare el tratamiento con el surfactante y trate las complicaciones.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento en ensayos clínicos y aquellas recogidas con la experiencia de la post-comercialización, se enumeran a continuación en la tabla según la Clasificación por órganos y Sistemas (con la terminología MedDRA) y según los siguientes intervalos de frecuencia: muy frecuentes (2:1/10); frecuentes (2:1/100 a <1/10); poco frecuentes (2:1/1.000 a <1/100); raras (2:1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sepsis	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara





Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Displasia broncopulmonar	Rara
	Pneumotórax	Poco frecuente
	Hemorragia pulmonar	Rara
	Hiperoxia	No conocida
	Cianosis neonatal	No conocida
	Apnea	No conocida
Exploraciones complementarias	Reducción de la saturación de oxígeno	Rara
	Electroencefalograma anormal	No conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación de intubación endotraqueal	No conocida

La apnea y la sepsis pueden ocurrir como consecuencia de la inmadurez de los recién nacidos prematuros.

La incidencia de hemorragias intracraneales tras la instilación de Curosurf está asociada con la reducción de tensión arterial media y picos tempranos en la oxigenación arterial (PaO2). Se recomienda el ajuste inmediato del respirador tras la instilación para evitar picos altos de PaO2.

En los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha en recién nacidos tratados con Curosurf (al igual que con otros surfactantes) se ha registrado una mayor incidencia en la persistencia del ducto de Botallo abierto.

Se ha observado la formación de anticuerpos contra los componentes proteicos de CUROSURF, pero sin evidencia de relevancia clínica hasta la fecha.

Los recién nacidos prematuros tienen una incidencia relativamente alta de hemorragia cerebral e isquemia cerebral, notificada como leucomalacia periventricular y anomalías hemodinámicas, así como persistencia del ducto de Botallo abierto y de circulación fetal no obstante los cuidados intensivos. Estos niños corren también un alto riesgo de desarrollar infecciones como neumonía y bacteriemia (o septicemia). Durante el periodo perinatal también pueden manifestarse convulsiones. Los recién nacidos prematuros comúnmente desarrollan también trastornos hematológicos y alteraciones electrolíticas que pueden empeorar por enfermedades graves y la ventilación mecánica. Otras posibles complicaciones directamente relacionadas con la





gravedad de la enfermedad y el uso de ventilación mecánica necesaria para la reoxigenación, que pueden aparecer en los prematuros son: neumotórax, enfisema pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar. Finalmente, el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar y retinopatía de prematuridad.

Técnica LISA

En ensayos clínicos, algunos efectos adversos transitorios y leves, sin consecuencias durante la administración, fueron más frecuentes en los grupos con técnica LISA que en los grupos control con tratamiento estándar; en particular: desaturación de oxígeno (57,4% grupo LISA vs 26,6% grupo estándar), apnea (21,8% vs 12,8%), bradicardia (11,9% vs 2,8%), espuma por la boca (21,8% vs 2,8%), tos (7,9% vs 0,9%), asfixia (6,9% vs 1,8%) y estornudos (5% vs 0). Estas diferencias entre los dos grupos pueden ser justificadas por una frecuencia menor en el uso de sedación en los pacientes del grupo LISA vs. El tratamiento estándar. La mayoría de estos eventos fueron fácilmente manejables.

Durante un ensayo clínico comparativo espontáneo (NINSAPP) se notificaron algunos casos de enterocolitis necrotizante que requirieron cirugía (8,4% en el grupo del método LISA y 3,8% en el grupo de administración estándar-intubación/MV) y perforación intestinal focal que requirió cirugía (11,2% en el grupo LISA y 10,6% en el grupo estándar), sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Estos eventos pudieron ser complicaciones de la prematuridad o consecuencia de otros tratamientos usados en estos niños prematuros.

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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de posología y forma de administración**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto allegado mediante radicado No. 20181144643**
- **Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181144643**

Nueva posología y forma de administración:

Curosurf debe ser administrado solo en ámbito hospitalario, por personales médicos capacitados y con experiencia en terapia intensiva de recién nacidos





prematuros, teniendo a disposición instrumentos adecuados para la ventilación y monitorización de recién nacidos con SDR.

Tratamiento: Como dosis de carga se recomienda la administración en bolo de 100-200 mg/Kg (1,25 -2,5 ml/kg) de peso corpóreo. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a intervalos mínimos de 12 horas en los recién nacidos que sigan requiriendo ventilación asistida y oxígeno suplementario (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Una vez realizado el diagnóstico de SDR, es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible.

Profilaxis: Administrar 100-200 mg/Kg (1,25-2,5 ml/kg) de peso corpóreo dentro de los primeros 15 minutos de vida. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a las 6-12 horas después de la primera dosis y luego a intervalos de 12 horas en caso de SDR que requiera ventilación asistida (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Curosurf se presenta en viales listos para el uso, que deben conservarse a temperaturas comprendidas entre +2 y +8 °C

Antes de su utilización, el vial debe calentarse a temperatura ambiente, por ejemplo sujetándolo entre las manos durante unos minutos, e invertirse suavemente varias veces, sin agitar, hasta obtener una suspensión uniforme.

La suspensión debe extraerse del vial mediante una aguja y una jeringa estéril, siguiendo las instrucciones indicadas a continuación:

1. Localice la muesca (FLIP UP) en el tapón de plástico coloreado
2. Levante la muesca y tire hacia arriba
3. Tire del tapón de plástico con la porción de aluminio hacia abajo
- 4 y 5. Saque todo el anillo arrancando el envoltorio de aluminio
- 6 y 7. Saque el tapón de goma para extraer el contenido

Curosurf puede ser administrado:

a. Desconectando al niño del respirador mecánico

Desconectar al niño momentáneamente del respirador mecánico y administrar de 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de suspensión en un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea a través del tubo endotraqueal. Mantener aproximadamente durante un minuto la ventilación asistida con ambu y luego conectar de nuevo al niño al respirador mecánico en las mismas





condiciones que antes de la administración. Si se requieren dosis adicionales (1,25 ml/kg equivalentes a 100 mg/kg), pueden administrarse de la misma manera;

b. Sin desconectar al niño del respirador mecánico

Administrar de 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de suspensión en un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea mediante el paso de un catéter dentro del tubo endotraqueal a través del puerto de succión. Si se requieren dosis adicionales (1,25 ml/kg equivalentes a 100 mg/kg), pueden administrarse de la misma manera.

c. intubación Surfactante Extubación (INSURE)

Hay una tercera opción que consiste en intubar al niño con la única finalidad de administrar el surfactante. Las dosis son las mismas que se indican para las opciones a) y b). En este caso el niño se ventila manualmente y, tras haberle administrado el surfactante y haberlo extubado, es posible aplicar la ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP).

Independientemente del modo de administración, se recomienda el control frecuente de los gases hemáticos dado que, posteriormente a la administración, se presenta generalmente un aumento inmediato del PaO₂ o de la saturación de oxígeno.

De todos modos se aconseja efectuar la continua monitorización transcutánea del PaO₂ o de la saturación de oxígeno para prevenir la hiperoxia.

d. Administración Menos Invasiva del Surfactante mediante un catéter fino (LISA por su acrónimo en inglés Less Invasive Surfactant Administration).

Alternativamente, en niños prematuros que respiran espontáneamente Curosurf puede administrarse a través de la técnica de Administración Menos Invasiva del Surfactante (LISA) usando un catéter fino. Las dosis son las mismas que las indicadas en las modalidades de administración mencionadas en los apartados a., b. y c. Un catéter de diámetro pequeño se coloca en la tráquea de los niños en CPAP, asegurando la respiración continua espontánea, con visualización directa de las cuerdas vocales por laringoscopia. Curosurf se instila en un bolo único durante 0,5-3 minutos. Tras la instilación de Curosurf, el tubo se retira inmediatamente. El tratamiento CPAP debe mantenerse durante todo el proceso.

Nuevas precauciones y advertencias:

Los niños cuyos parámetros ventilatorios se alteran considerablemente durante o inmediatamente después de la instilación pueden tener una obstrucción





mucosa en el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco.

La succión antes de la instilación puede reducir la probabilidad que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha una obstrucción mucosa del tubo endotraqueal y con la succión no logra eliminarse. El tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten un riesgo vital.

En el caso de episodios de bradicardia, hipotensión y reducción de la saturación de oxígeno, debe interrumpirse la administración de CUROSURF así como establecerse e implementarse medidas idóneas para normalizar la frecuencia cardíaca. Una vez lograda la estabilización, el niño puede ser tratado nuevamente con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración del medicamento la distensibilidad pulmonar puede mejorar rápidamente, requiriéndose una rápida reducción del pico de presión inspiratoria sin esperar una confirmación del análisis de los gases hemáticos.

La mejora del intercambio gaseoso alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial, por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar la hiperoxia. Con el objeto de mantener niveles adecuados de oxígeno en la sangre, además de realizar un análisis periódico de gases sanguíneos se recomienda la continua monitorización transcutánea del PaO₂ o de la saturación de oxígeno.

La ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP) puede ser usada en la terapia de mantenimiento de los recién nacidos tratados con surfactante, pero sólo en unidades equipadas a tal efecto.

Los recién nacidos tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a los síntomas de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe administrar una terapia antibiótica adecuada.

En los casos de respuesta insatisfactoria al tratamiento con Curosurf o de rápida recaída, antes de la administración de la siguiente dosis es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como persistencia del dueto de Botallo abierto u otras afecciones pulmonares, como la neumonía.





Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Es posible que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los recién nacidos prematuros pueden tener otras complicaciones asociadas a su inmadurez. Tras la administración de Curosurf se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral de 2 a 10 minutos de duración. Esto se ha observado en un único estudio, por lo que su impacto no está claro.

Se recomienda efectuar la profilaxis con surfactante en estructuras donde sea posible la terapia intensiva neonatal con monitorización y cuidados continuos, ateniéndose a las siguientes indicaciones:

- a) en casi todos los recién nacidos de edad gestacional inferior a las 27 semanas, la profilaxis debe efectuarse dentro de los primeros 15 minutos de vida;
- b) en los recién nacidos de edad gestacional entre 26 y 30 semanas, la profilaxis debe considerarse si se requiere la intubación en la sala de parto o si la madre no recibió profilaxis con corticosteroides; en cambio, si fue realizado el tratamiento profiláctico materno con esteroides el surfactante debe administrarse sólo en caso de SDR;
- c) en base a otros factores de riesgo, la profilaxis debe considerarse en los recién nacidos prematuros cuando se presenta una de las siguientes condiciones: asfixia perinatal, diabetes materna, embarazos múltiples, sexo masculino, antecedentes de SDR y parto cesáreo.

En los demás recién nacidos prematuros se recomienda la administración precoz del surfactante a los primeros signos de SDR.

No hay información disponible sobre los efectos de dosis iniciales distintas a 100 o 200 mg/kg, la administración más frecuente (intervalos inferiores a las 12 horas) o la administración de Curosurf iniciada 15 horas más tarde del diagnóstico de SDR.

No ha sido estudiada la administración de Curosurf en recién nacidos prematuros con hipotensión grave.

Cuando Curosurf se administra a través de la técnica LISA, se ha notificado un incremento en la frecuencia de bradicardia, apnea y saturación de oxígeno





reducida. Estos eventos son generalmente de duración corta, sin consecuencias durante la administración y fácilmente tratables. Si estos eventos se consideraran graves, pare el tratamiento con el surfactante y trate las complicaciones.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento en ensayos clínicos y aquellas recogidas con la experiencia de la post-comercialización, se enumeran a continuación en la tabla según la Clasificación por órganos y Sistemas (con la terminología MedDRA) y según los siguientes intervalos de frecuencia: muy frecuentes (2:1/10); frecuentes (2:1/100 a <1/10); poco frecuentes (2:1/1.000 a <1/100); raras (2:1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sepsis	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Displasia broncopulmonar	Rara
	Pneumotórax	Poco frecuente
	Hemorragia pulmonar	Rara
	Hiperoxia	No conocida
	Cianosis neonatal	No conocida
	Apnea	No conocida
Exploraciones complementarias	Reducción de la saturación de oxígeno	Rara
	Electroencefalograma anormal	No conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Complicación de intubación endotraqueal	No conocida





terapéuticos		
--------------	--	--

La apnea y la sepsis pueden ocurrir como consecuencia de la inmadurez de los recién nacidos prematuros.

La incidencia de hemorragias intracraneales tras la instilación de Curosurf está asociada con la reducción de tensión arterial media y picos tempranos en la oxigenación arterial (PaO₂). Se recomienda el ajuste inmediato del respirador tras la instilación para evitar picos altos de PaO₂.

En los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha en recién nacidos tratados con Curosurf (al igual que con otros surfactantes) se ha registrado una mayor incidencia en la persistencia del ducto de Botallo abierto.

Se ha observado la formación de anticuerpos contra los componentes proteicos de CUROSURF, pero sin evidencia de relevancia clínica hasta la fecha.

Los recién nacidos prematuros tienen una incidencia relativamente alta de hemorragia cerebral e isquemia cerebral, notificada como leucomalacia periventricular y anomalías hemodinámicas, así como persistencia del ducto de Botallo abierto y de circulación fetal no obstante los cuidados intensivos. Estos niños corren también un alto riesgo de desarrollar infecciones como neumonía y bacteriemia (o septicemia). Durante el periodo perinatal también pueden manifestarse convulsiones. Los recién nacidos prematuros comúnmente desarrollan también trastornos hematológicos y alteraciones electrolíticas que pueden empeorar por enfermedades graves y la ventilación mecánica. Otras posibles complicaciones directamente relacionadas con la gravedad de la enfermedad y el uso de ventilación mecánica necesaria para la reoxigenación, que pueden aparecer en los prematuros son: pneumotórax, enfisema pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar. Finalmente, el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar y retinopatía de prematuridad.

Técnica LISA

En ensayos clínicos, algunos efectos adversos transitorios y leves, sin consecuencias durante la administración, fueron más frecuentes en los grupos con técnica LISA que en los grupos control con tratamiento estándar; en particular: desaturación de oxígeno (57,4% grupo LISA vs 26,6% grupo estándar), apnea (21,8% vs 12,8%), bradicardia (11,9% vs 2,8%), espuma por la boca (21,8% vs 2,8%), tos (7,9% vs 0,9%), asfixia (6,9% vs 1,8%) y estornudos





(5% vs 0). Estas diferencias entre los dos grupos pueden ser justificadas por una frecuencia menor en el uso de sedación en los pacientes del grupo LISA vs. El tratamiento estándar. La mayoría de estos eventos fueron fácilmente manejables. Durante un ensayo clínico comparativo espontáneo (NINSAPP) se notificaron algunos casos de enterocolitis necrotizante que requirieron cirugía (8,4% en el grupo del método LISA y 3,8% en el grupo de administración estándar-intubación/MV) y perforación intestinal focal que requirió cirugía (11,2% en el grupo LISA y 10,6% en el grupo estándar), sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Estos eventos pudieron ser complicaciones de la prematuridad o consecuencia de otros tratamientos usados en estos niños prematuros.

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.

3.1.9.9 CUROSURF VIAL * 1,5 ML

Expediente : 228028
 Radicado : 20181144647
 Fecha : 19/07/2018
 Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición:

Cada vial de 1.5mL contiene 120mg de Fracción Fosfolipida de Pulmón Porcino

Forma farmacéutica:

Suspensiones

Indicaciones:

Tratamiento de niños recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR). Profilaxis de niños recién nacidos prematuros con riesgo de SDR.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. No se conocen hasta la fecha contraindicaciones específicas al uso de curosurf.





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

- Modificación de vía de administración
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181144647
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181144647

Nueva vía de administración:

Curosurf debe ser administrado solo en ámbito hospitalario, por personales médicos capacitados y con experiencia en terapia intensiva de recién nacidos prematuros, teniendo a disposición instrumentos adecuados para la ventilación y monitorización de recién nacidos con SDR.

Tratamiento: Como dosis de carga se recomienda na administración en bolo de 100-200 mg/Kg (1,25 -2,5 ml/kg) de peso corpóreo. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a intervalos mínimos de 12 horas en los recién nacidos que sigan requiriendo ventilación asistida y oxígeno suplementario (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Una vez realizado el diagnostico de SDR, es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible.

Profilaxis: Administrar 100-200 mg/Kg (1,25-2,5 ml/kg) de peso corpóreo dentro de los primeros 15 minutos de vida. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a las 6-12 horas después de la primera dosis y luego a intervalos de 12 horas en caso de SDR que requiera ventilación asistida (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Curosurf se presenta en viales listos para el uso, que deben conservarse a temperaturas comprendidas entre +2 y +8 °C.

Antes de su utilización, el vial debe calentarse a temperatura ambiente, por ejemplo sujetándolo entre las manos durante unos minutos, e invertirse suavemente varias veces, sin agitar, hasta obtener una suspensión uniforme.

La suspensión debe extraerse del vial mediante una aguja y una jeringa estéril, siguiendo las instrucciones indicadas a continuación:

1. Localice la muesca (FLIP UP) en el tapón de plástico coloreado
2. Levante la muesca y tire hacia arriba





3. Tire del tapón de plástico con la porción de aluminio hacia abajo
- 4 y 5. Saque todo el anillo arrancando el envoltorio de aluminio
- 6 y 7. Saque el tapón de goma para extraer el contenido

Curosurf puede ser administrado:

a. Desconectando al niño del respirador mecánico

Desconectar al niño momentáneamente del respirador mecánico y administrar de 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de suspensión en un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea a través del tubo endotraqueal. Mantener aproximadamente durante un minuto la ventilación asistida con ambu y luego conectar de nuevo al niño al respirador mecánico en las mismas condiciones que antes de la administración. Si se requieren dosis adicionales (1,25 ml/kg equivalentes a 100 mg/kg), pueden administrarse de la misma manera;

b. Sin desconectar al niño del respirador mecánico

Administrar de 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de suspensión en un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea mediante el paso de un catéter dentro del tubo endotraqueal a través del puerto de succión. Si se requieren dosis adicionales (1,25 ml/kg equivalentes a 100 mg/kg), pueden administrarse de la misma manera.

c. intubación Surfactante Extubación (INSURE)

Hay una tercera opción que consiste en intubar al niño con la única finalidad de administrar el surfactante. Las dosis son las mismas que se indican para las opciones a) y b). En este caso el niño se ventila manualmente y, tras haberle administrado el surfactante y haberlo extubado, es posible aplicar la ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP).

Independientemente del modo de administración, se recomienda el control frecuente de los gases hemáticos dado que, posteriormente a la administración, se presenta generalmente un aumento inmediato del PaO2 o de la saturación de oxígeno.

De todos modos se aconseja efectuar la continua monitorización transcutanea del PaO2 o de la saturación de oxígeno para prevenir la hiperoxia.

d. Administración Menos Invasiva del Surfactante mediante un catéter fino (LISA por su acrónimo en inglés Less Invasive Surfactant Administration).

Alternativamente, en niños prematuros que respiran espontáneamente Curosurf puede administrarse a través de la técnica de Administración Menos Invasiva del Surfactante (LISA) usando un catéter fino. Las dosis son las mismas que las indicadas en las modalidades de administración mencionadas en los apartados a., b. y c. Un





catéter de diámetro pequeño se coloca en la tráquea de los niños en CPAP, asegurando la respiración continua espontánea, con visualización directa de las cuerdas vocales por laringoscopia. Curosurf se instila en un bolo único durante 0,5-3 minutos. Tras la instilación de Curosurf, el tubo se retira inmediatamente. El tratamiento CPAP debe mantenerse durante todo el proceso.

Modificación de precauciones y advertencias:

Los niños cuyos parámetros ventilatorios se alteran considerablemente durante o inmediatamente después de la instilación pueden tener una obstrucción mucosa en el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco.

La succión antes de la instilación puede reducir la probabilidad que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha una obstrucción mucosa del tubo endotraqueal y con la succión no logra eliminarse. El tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten un riesgo vital.

En el caso de episodios de bradicardia, hipotensión y reducción de la saturación de oxígeno, debe interrumpirse la administración de CUROSURF así como establecerse e implementarse medidas idóneas para normalizar la frecuencia cardíaca. Una vez lograda la estabilización, el niño puede ser tratado nuevamente con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración del medicamento la distensibilidad pulmonar puede mejorar rápidamente, requiriéndose una rápida reducción del pico de presión inspiratoria sin esperar una confirmación del análisis de los gases hemáticos.

La mejora del intercambio gaseoso alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial, por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar la hiperoxia. Con el objeto de mantener niveles adecuados de oxígeno en la sangre, además de realizar un análisis periódico de gases sanguíneos se recomienda la continua monitorización transcutánea del PaO₂ o de la saturación de oxígeno.

La ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP) puede ser usada en la terapia de mantenimiento de los recién nacidos tratados con surfactante, pero sólo en unidades equipadas a tal efecto.





Los recién nacidos tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a los síntomas de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe administrar una terapia antibiótica adecuada.

En los casos de respuesta insatisfactoria al tratamiento con Curosurf o de rápida recaída, antes de la administración de la siguiente dosis es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como persistencia del ducto de Botallo abierto u otras afecciones pulmonares, como la neumonía.

Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Es posible que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los recién nacidos prematuros pueden tener otras complicaciones asociadas a su inmadurez. Tras la administración de Curosurf se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral de 2 a 10 minutos de duración. Esto se ha observado en un único estudio, por lo que su impacto no está claro.

Se recomienda efectuar la profilaxis con surfactante en estructuras donde sea posible la terapia intensiva neonatal con monitorización y cuidados continuos, ateniéndose a las siguientes indicaciones:

- a) en casi todos los recién nacidos de edad gestacional inferior a las 27 semanas, la profilaxis debe efectuarse dentro de los primeros 15 minutos de vida;
- b) en los recién nacidos de edad gestacional entre 26 y 30 semanas, la profilaxis debe considerarse si se requiere la intubación en la sala de parto o si la madre no recibió profilaxis con corticosteroides; en cambio, si fue realizado el tratamiento profiláctico materno con esteroides el surfactante debe administrarse sólo en caso de SDR;
- c) en base a otros factores de riesgo, la profilaxis debe considerarse en los recién nacidos prematuros cuando se presenta una de las siguientes condiciones: asfisia perinatal, diabetes materna, embarazos múltiples, sexo masculino, antecedentes de SDR y parto cesáreo.

En los demás recién nacidos prematuros se recomienda la administración precoz del surfactante a los primeros signos de SDR.

No hay información disponible sobre los efectos de dosis iniciales distintas a 100 o 200 mg/kg, la administración más frecuente (intervalos inferiores a las 12 horas) o la administración de Curosurf iniciada 15 horas más tarde del diagnóstico de SDR.





No ha sido estudiada la administración de Curosurf en recién nacidos prematuros con hipotensión grave.

Cuando Curosurf se administra a través de la técnica LISA, se ha notificado un incremento en la frecuencia de bradicardia, apnea y saturación de oxígeno reducida. Estos eventos son generalmente de duración corta, sin consecuencias durante la administración y fácilmente tratables. Si estos eventos se consideraran graves, pare el tratamiento con el surfactante y trate las complicaciones.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento en ensayos clínicos y aquellas recogidas con la experiencia de la post-comercialización, se enumeran a continuación en la tabla según la Clasificación por órganos y Sistemas (con la terminología MedDRA) y según los siguientes intervalos de frecuencia: muy frecuentes (2:1/10); frecuentes (2:1/100 a <1/10); poco frecuentes (2:1/1.000 a <1/100); raras (2:1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sepsis	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Displasia broncopulmonar	Rara
	Pneumotórax	Poco frecuente
	Hemorragia pulmonar	Rara





	Hiperoxia	No conocida
	Cianosis neonatal	No conocida
	Apnea	No conocida
Exploraciones complementarias	Reducción de la saturación de oxígeno	Rara
	Electroencefalograma anormal	No conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación de intubación endotraqueal	No conocida

La apnea y la sepsis pueden ocurrir como consecuencia de la inmadurez de los recién nacidos prematuros.

La incidencia de hemorragias intracraneales tras la instilación de CUROSURF está asociada con la reducción de tensión arterial media y picos tempranos en la oxigenación arterial (PaO2). Se recomienda el ajuste inmediato del respirador tras la instilación para evitar picos altos de PaO2.

En los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha en recién nacidos tratados con CUROSURF (al igual que con otros surfactantes) se ha registrado una mayor incidencia en la persistencia del ducto de Botallo abierto.

Se ha observado la formación de anticuerpos contra los componentes proteicos de CUROSURF, pero sin evidencia de relevancia clínica hasta la fecha.

Los recién nacidos prematuros tienen una incidencia relativamente alta de hemorragia cerebral e isquemia cerebral, notificada como leucomalacia periventricular y anomalías hemodinámicas, así como persistencia del ducto de Botallo abierto y de circulación fetal no obstante los cuidados intensivos. Estos niños corren también un alto riesgo de desarrollar infecciones como neumonía y bacteriemia (o septicemia). Durante el periodo perinatal también pueden





manifestarse convulsiones. Los recién nacidos prematuros comúnmente desarrollan también trastornos hematológicos y alteraciones electrolíticas que pueden empeorar por enfermedades graves y la ventilación mecánica. Otras posibles complicaciones directamente relacionadas con la gravedad de la enfermedad y el uso de ventilación mecánica necesaria para la reoxigenación, que pueden aparecer en los prematuros son: pneumotórax, enfisema pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar. Finalmente, el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar y retinopatía de prematuridad.

Técnica LISA

En ensayos clínicos, algunos efectos adversos transitorios y leves, sin consecuencias durante la administración, fueron más frecuentes en los grupos con técnica LISA que en los grupos control con tratamiento estándar; en particular: desaturación de oxígeno (57,4% grupo LISA vs 26,6% grupo estándar), apnea (21,8% vs 12,8%), bradicardia (11,9% vs 2,8%), espuma por la boca (21,8% vs 2,8%), tos (7,9% vs 0,9%), asfixia (6,9% vs 1,8%) y estornudos (5% vs 0). Estas diferencias entre los dos grupos pueden ser justificadas por una frecuencia menor en el uso de sedación en los pacientes del grupo LISA vs. El tratamiento estándar. La mayoría de estos eventos fueron fácilmente manejables.

Durante un ensayo clínico comparativo espontáneo (NINSAPP) se notificaron algunos casos de enterocolitis necrotizante que requirieron cirugía (8,4% en el grupo del método LISA y 3,8% en el grupo de administración estándar-intubación/MV) y perforación intestinal focal que requirió cirugía (11,2% en el grupo LISA y 10,6% en el grupo estándar), sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Estos eventos pudieron ser complicaciones de la prematuridad o consecuencia de otros tratamientos usados en estos niños prematuros.

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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de vía de administración**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas.**





- Inserto allegado mediante radicado No. 20181144647
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181144647

Nueva posología y forma de administración:

Curosurf debe ser administrado solo en ámbito hospitalario, por personales médicos capacitados y con experiencia en terapia intensiva de recién nacidos prematuros, teniendo a disposición instrumentos adecuados para la ventilación y monitorización de recién nacidos con SDR.

Tratamiento: Como dosis de carga se recomienda la administración en bolo de 100-200 mg/Kg (1,25 -2,5 ml/kg) de peso corpóreo. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a intervalos mínimos de 12 horas en los recién nacidos que sigan requiriendo ventilación asistida y oxígeno suplementario (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Una vez realizado el diagnóstico de SDR, es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible.

Profilaxis: Administrar 100-200 mg/Kg (1,25-2,5 ml/kg) de peso corpóreo dentro de los primeros 15 minutos de vida. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a las 6-12 horas después de la primera dosis y luego a intervalos de 12 horas en caso de SDR que requiera ventilación asistida (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Curosurf se presenta en viales listos para el uso, que deben conservarse a temperaturas comprendidas entre +2 y +8 °C.

Antes de su utilización, el vial debe calentarse a temperatura ambiente, por ejemplo sujetándolo entre las manos durante unos minutos, e invertirse suavemente varias veces, sin agitar, hasta obtener una suspensión uniforme.

La suspensión debe extraerse del vial mediante una aguja y una jeringa estéril, siguiendo las instrucciones indicadas a continuación:

1. Localice la muesca (FLIP UP) en el tapón de plástico coloreado
2. Levante la muesca y tire hacia arriba
3. Tire del tapón de plástico con la porción de aluminio hacia abajo
- 4 y 5. Saque todo el anillo arrancando el envoltorio de aluminio
- 6 y 7. Saque el tapón de goma para extraer el contenido

Curosurf puede ser administrado:



a. Desconectando al niño del respirador mecánico

Desconectar al niño momentáneamente del respirador mecánico y administrar de 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de suspensión en un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea a través del tubo endotraqueal. Mantener aproximadamente durante un minuto la ventilación asistida con ambu y luego conectar de nuevo al niño al respirador mecánico en las mismas condiciones que antes de la administración. Si se requieren dosis adicionales (1,25 ml/kg equivalentes a 100 mg/kg), pueden administrarse de la misma manera;

b. Sin desconectar al niño del respirador mecánico

Administrar de 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de suspensión en un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea mediante el paso de un catéter dentro del tubo endotraqueal a través del puerto de succión. Si se requieren dosis adicionales (1,25 ml/kg equivalentes a 100 mg/kg), pueden administrarse de la misma manera.

c. intubación Surfactante Extubación (INSURE)

Hay una tercera opción que consiste en intubar al niño con la única finalidad de administrar el surfactante. Las dosis son las mismas que se indican para las opciones a) y b). En este caso el niño se ventila manualmente y, tras haberle administrado el surfactante y haberlo extubado, es posible aplicar la ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP).

Independientemente del modo de administración, se recomienda el control frecuente de los gases hemáticos dado que, posteriormente a la administración, se presenta generalmente un aumento inmediato del PaO₂ o de la saturación de oxígeno.

De todos modos se aconseja efectuar la continua monitorización transcutánea del PaO₂ o de la saturación de oxígeno para prevenir la hiperoxia.

d. Administración Menos Invasiva del Surfactante mediante un catéter fino (LISA por su acrónimo en inglés Less Invasive Surfactant Administration).

Alternativamente, en niños prematuros que respiran espontáneamente Curosurf puede administrarse a través de la técnica de Administración Menos Invasiva del Surfactante (LISA) usando un catéter fino. Las dosis son las mismas que las indicadas en las modalidades de administración mencionadas en los apartados a., b. y c. Un catéter de diámetro pequeño se coloca en la tráquea de los niños en CPAP, asegurando la respiración continua espontánea, con visualización directa de las cuerdas vocales por laringoscopia. Curosurf se instila en un bolo



único durante 0,5-3 minutos. Tras la instilación de Curosurf, el tubo se retira inmediatamente. El tratamiento CPAP debe mantenerse durante todo el proceso.

Modificación de precauciones y advertencias:

Los niños cuyos parámetros ventilatorios se alteran considerablemente durante o inmediatamente después de la instilación pueden tener una obstrucción mucosa en el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco.

La succión antes de la instilación puede reducir la probabilidad que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha una obstrucción mucosa del tubo endotraqueal y con la succión no logra eliminarse. El tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten un riesgo vital.

En el caso de episodios de bradicardia, hipotensión y reducción de la saturación de oxígeno, debe interrumpirse la administración de CUROSURF así como establecerse e implementarse medidas idóneas para normalizar la frecuencia cardíaca. Una vez lograda la estabilización, el niño puede ser tratado nuevamente con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración del medicamento la distensibilidad pulmonar puede mejorar rápidamente, requiriéndose una rápida reducción del pico de presión inspiratoria sin esperar una confirmación del análisis de los gases hemáticos.

La mejora del intercambio gaseoso alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial, por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar la hiperoxia. Con el objeto de mantener niveles adecuados de oxígeno en la sangre, además de realizar un análisis periódico de gases sanguíneos se recomienda la continua monitorización transcutánea del PaO₂ o de la saturación de oxígeno.

La ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP) puede ser usada en la terapia de mantenimiento de los recién nacidos tratados con surfactante, pero sólo en unidades equipadas a tal efecto.

Los recién nacidos tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a los síntomas de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe administrar una terapia antibiótica adecuada.





En los casos de respuesta insatisfactoria al tratamiento con Curosurf o de rápida recaída, antes de la administración de la siguiente dosis es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como persistencia del ducto de Botallo abierto u otras afecciones pulmonares, como la neumonía.

Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Es posible que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los recién nacidos prematuros pueden tener otras complicaciones asociadas a su inmadurez. Tras la administración de Curosurf se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral de 2 a 10 minutos de duración. Esto se ha observado en un único estudio, por lo que su impacto no está claro.

Se recomienda efectuar la profilaxis con surfactante en estructuras donde sea posible la terapia intensiva neonatal con monitorización y cuidados continuos, ateniéndose a las siguientes indicaciones:

- a) en casi todos los recién nacidos de edad gestacional inferior a las 27 semanas, la profilaxis debe efectuarse dentro de los primeros 15 minutos de vida;
- b) en los recién nacidos de edad gestacional entre 26 y 30 semanas, la profilaxis debe considerarse si se requiere la intubación en la sala de parto o si la madre no recibió profilaxis con corticosteroides; en cambio, si fue realizado el tratamiento profiláctico materno con esteroides el surfactante debe administrarse sólo en caso de SDR;
- c) en base a otros factores de riesgo, la profilaxis debe considerarse en los recién nacidos prematuros cuando se presenta una de las siguientes condiciones: asfixia perinatal, diabetes materna, embarazos múltiples, sexo masculino, antecedentes de SDR y parto cesáreo.

En los demás recién nacidos prematuros se recomienda la administración precoz del surfactante a los primeros signos de SDR.

No hay información disponible sobre los efectos de dosis iniciales distintas a 100 o 200 mg/kg, la administración más frecuente (intervalos inferiores a las 12 horas) o la administración de Curosurf iniciada 15 horas más tarde del diagnóstico de SDR.





No ha sido estudiada la administración de Curosurf en recién nacidos prematuros con hipotensión grave.

Cuando Curosurf se administra a través de la técnica LISA, se ha notificado un incremento en la frecuencia de bradicardia, apnea y saturación de oxígeno reducida. Estos eventos son generalmente de duración corta, sin consecuencias durante la administración y fácilmente tratables. Si estos eventos se consideraran graves, pare el tratamiento con el surfactante y trate las complicaciones.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento en ensayos clínicos y aquellas recogidas con la experiencia de la post-comercialización, se enumeran a continuación en la tabla según la Clasificación por órganos y Sistemas (con la terminología MedDRA) y según los siguientes intervalos de frecuencia: muy frecuentes (2:1/10); frecuentes (2:1/100 a <1/10); poco frecuentes (2:1/1.000 a <1/100); raras (2:1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sepsis	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y	Displasia broncopulmonar	Rara
	Pneumotórax	Poco





mediastínicos		frecuente
	Hemorragia pulmonar	Rara
	Hiperoxia	No conocida
	Cianosis neonatal	No conocida
	Apnea	No conocida
Exploraciones complementarias	Reducción de la saturación de oxígeno	Rara
	Electroencefalograma anormal	No conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación de intubación endotraqueal	No conocida

La apnea y la sepsis pueden ocurrir como consecuencia de la inmadurez de los recién nacidos prematuros.

La incidencia de hemorragias intracraneales tras la instilación de CUROSURF está asociada con la reducción de tensión arterial media y picos tempranos en la oxigenación arterial (PaO₂). Se recomienda el ajuste inmediato del respirador tras la instilación para evitar picos altos de PaO₂.

En los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha en recién nacidos tratados con CUROSURF (al igual que con otros surfactantes) se ha registrado una mayor incidencia en la persistencia del ducto de Botallo abierto.

Se ha observado la formación de anticuerpos contra los componentes proteicos de CUROSURF, pero sin evidencia de relevancia clínica hasta la fecha.

Los recién nacidos prematuros tienen una incidencia relativamente alta de hemorragia cerebral e isquemia cerebral, notificada como leucomalacia



periventricular y anomalías hemodinámicas, así como persistencia del ducto de Botallo abierto y de circulación fetal no obstante los cuidados intensivos. Estos niños corren también un alto riesgo de desarrollar infecciones como neumonía y bacteriemia (o septicemia). Durante el periodo perinatal también pueden manifestarse convulsiones. Los recién nacidos prematuros comúnmente desarrollan también trastornos hematológicos y alteraciones electrolíticas que pueden empeorar por enfermedades graves y la ventilación mecánica. Otras posibles complicaciones directamente relacionadas con la gravedad de la enfermedad y el uso de ventilación mecánica necesaria para la reoxigenación, que pueden aparecer en los prematuros son: neumotórax, enfisema pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar. Finalmente, el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar y retinopatía de prematuridad.

Técnica LISA

En ensayos clínicos, algunos efectos adversos transitorios y leves, sin consecuencias durante la administración, fueron más frecuentes en los grupos con técnica LISA que en los grupos control con tratamiento estándar; en particular: desaturación de oxígeno (57,4% grupo LISA vs 26,6% grupo estándar), apnea (21,8% vs 12,8%), bradicardia (11,9% vs 2,8%), espuma por la boca (21,8% vs 2,8%), tos (7,9% vs 0,9%), asfixia (6,9% vs 1,8%) y estornudos (5% vs 0). Estas diferencias entre los dos grupos pueden ser justificadas por una frecuencia menor en el uso de sedación en los pacientes del grupo LISA vs. El tratamiento estándar. La mayoría de estos eventos fueron fácilmente manejables. Durante un ensayo clínico comparativo espontáneo (NINSAPP) se notificaron algunos casos de enterocolitis necrotizante que requirieron cirugía (8,4% en el grupo del método LISA y 3,8% en el grupo de administración estándar-intubación/MV) y perforación intestinal focal que requirió cirugía (11,2% en el grupo LISA y 10,6% en el grupo estándar), sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Estos eventos pudieron ser complicaciones de la prematuridad o consecuencia de otros tratamientos usados en estos niños prematuros.

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.





3.1.11. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.1.11.1. RINOFLUIMUCIL SOLUCIÓN NASAL

Expediente : 19970253
Radicado : 20181140550
Fecha : 13/07/2018
Interesado : Zambon Colombia

Composición:
Cada 1 mL de solución nasal contiene N-acetilcisteína 10mg

Forma farmacéutica:
Solución

Indicaciones:
Rinitis agudas y subagudas.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al medicamento.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la nueva condición de venta para el producto de la referencia:

Nueva condición de venta:
Venta libre

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio de condición de venta a venta libre con la indicación: mucolítico. El presente concepto aplica para todos los productos que contengan N-acetilcisteína

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1. FOSFATOS DE POTASIO MONOBÁSICO Y DIBÁSICO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Fosfatos de potasio monobásico y dibásico en la siguiente concentración y forma





Farmacéutica:

Concentración:

Cada 10 ml contiene 2.6mmol/ml de Fosforo y 3.8 mEq/ml de Potasio.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Fosfatos de potasio está indicado como fuente de fosfato y potasio, en pacientes con restricción de la vía oral o sin ingesta oral y en quienes es necesario prevenir o corregir la hipofosfatemia.

Está indicado para la preparación de fórmulas específicas, cuando las necesidades del paciente no pueden suplirse por corrección de electrolitos o soluciones nutricionales específicas.

Contraindicaciones:

Fosfatos de Potasio no debe usarse en

- Hiperfosfatemia
- Hiperpotasemia
- Hipocalcemia
- Trastornos de la función renal
- Enfermedades comúnmente asociadas con hipercalemia, como deshidratación, alteración de la función renal excretora, enfermedad de Addison, Adinamia episódica hereditaria (síndrome de Gamstorp), anemia de células falciformes
- Terapia con diuréticos ahorradores de potasio

El fosfato de potasio no es adecuado para el tratamiento de trastornos del hogar ácido-base.

Advertencias y precauciones:

Fosfatos de potasio debe diluirse previamente y administrarse lentamente para evitar la intoxicación.

Debe usarse con precaución en pacientes con Insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos que reciben digitálicos, además en aquellos pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas.

En caso de presentarse signos de insuficiencia renal o falla duodenal, se debe suspender la infusión intravenosa.



En el caso de alteraciones del potasio (hipo o hipercalemia), pueden aparecer cambios típicos en el ECG. Sin embargo, no existe una relación lineal entre los cambios del ECG y la concentración de potasio en la sangre.

Dado que la administración de altas dosis de fosfato puede conducir a hipocalcemia y calcificaciones metastásicas, los niveles séricos de calcio y fosfato deben controlarse regularmente, si el reemplazo de fosfato excede los 50 mmol por día.

Se requieren controles del ionograma sérico (sodio, potasio, cloro, fósforo).

Si fosfatos de potasio se administra por periodos de tiempo prolongados (varias semanas), el nivel de fosfato en plasma y la excreción de fosfato en la orina de 24 horas deben evaluarse semanalmente.

Cuando se administran altas dosis de fosfatos de potasio, puede ser necesaria un reemplazo simultáneo de calcio; la ingesta de calcio por vía intravenosa debe ser a través de un acceso venoso diferente.

Cuando se inicie la administración de fosfatos de potasio junto con nutrición parenteral, se debe tener en cuenta que varias soluciones para la nutrición parenteral (incluidas las emulsiones grasas) ya contienen fosfato.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo

No se han realizado estudios preclínicos o clínicos sobre el uso de Fosfatos de Potasio en mujeres embarazadas y durante la lactancia, por lo tanto, se recomienda su administración posterior a una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

No aplica.

Interacciones:

Un aumento en la concentración de potasio extracelular reduce el efecto de los glucósidos cardíacos, una disminución aumenta el efecto arritmogénico de los glucósidos cardíacos.

Los diuréticos ahorradores de potasio, los antagonistas de la aldosterona, los inhibidores de la ECA, los antiinflamatorios no esteroideos y los analgésicos periféricos reducen la excreción renal de potasio. Cuando se coadministra con fosfato de potasio B. Braun, puede producirse hiperpotasemia grave.



La administración conjunta con succinilcolina también puede causar hipercalemia grave, que a su vez puede afectar el ritmo cardíaco.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos pueden aparecer como resultado de una sobredosis o de un reemplazo excesivo. Si se siguen las recomendaciones de posología y administración, contraindicaciones, advertencias y precauciones, rara vez ocurren.

La evaluación de los efectos secundarios se basa en las siguientes frecuencias:

Muy común ($\geq 1 / 10$)

Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$)

Ocasionalmente ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$)

Muy raro ($< 1 / 10,000$)

Desconocido: no se puede estimar sobre la base de los datos disponibles

Trastornos cardíacos

Raramente: arritmias, especialmente si la infusión es demasiado rápida

Trastornos gastrointestinales

Raramente: náuseas

Enfermedades de los riñones y del tracto urinario

Rara vez: restricción aguda de la función renal

Trastornos metabólicos y nutricionales

Raras: hiperpotasemia, acidosis repentina, insuficiencia renal aguda u otras afecciones.

Otra posibilidad es la intoxicación por la combinación de potasio y fosfato, debido a la sobredosis.

Los signos y síntomas de intoxicación por potasio incluyen parestesias de las extremidades, parálisis flácida, apatía, confusión mental, debilidad y pesadez de las piernas, hipotensión, arritmias cardíacas, bloqueo cardíaco, anomalías electrocardiográficas como la desaparición de ondas P, alteraciones del complejo QRS con el desarrollo de una curva bifásica y falla cardíaca.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación

Dosis según sea necesario o corrección requerida y teniendo en cuenta el ionograma sérico (Sodio, Cloro, Potasio, Fosforo).

Dosis diaria

Como parte de una nutrición parenteral, el requerimiento básico de fosfato en adultos es 0.2-0.5 mmol/kg de peso corporal y por día (que corresponde a aproximadamente 0.3-0.8 ml / kg de peso corporal).



En el tratamiento de la hipofosfatemia grave, la dosificación depende de la concentración plasmática de fosfato. Es posible que se requieran dosis superiores a las anteriores.

Se agrega 1 mmol de potasio por 0.6 mmol de fosfato.

La dosis máxima diaria de potasio es de 2 a 3 mmol/kg de peso corporal.

Velocidad máxima de infusión

La velocidad de infusión está limitada por el contenido de potasio. La velocidad de infusión máxima es de 20 mmol de potasio (correspondiente a 0,3 mmol / kg de peso corporal) por hora.

Tipo y duración de la aplicación

Intravenoso, diluido solo para ser utilizado como complemento de soluciones de infusión, en una concentración máxima de 24 mmol de fosfato/litro.

Cabe señalar que el fosfato de potasio B. Braun debe ser administrado solo en infusión en un medio estrictamente estéril. La dilución de infusión se debe agitar suavemente.

Las soluciones de dilución adecuadas deben libres de calcio y magnesio, tales como solución de glucosa al 5% o solución salina isotónica. Si se requiere restricción de la ingesta de sodio, se deben usar soluciones de transporte exentas de sodio.

La infusión debe ser continua. Se recomienda usar bombas de infusión.

Se debe prestar especial atención a la administración intravenosa estricta, ya que la extravasación puede conducir a la necrosis tisular y al endurecimiento y la calcificación en el tejido subcutáneo.

Vía de Administración: Endovenosa previa dilución.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

3.1.13.2. FLUOROURACILO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Fluorouracilo en las siguientes concentraciones y forma farmacéutica:



Concentración:

Cada mL de solución contiene 25 mg de Fluorouracilo

Cada mL de solución contiene 50 mg de Fluorouracilo

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento paliativo de los tumores malignos, principalmente del recto, colon, mama, estómago y páncreas, en pacientes en los cuales no es posible aplicar medidas quirúrgicas o cuando estas no hayan dado resultado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al fluorouracilo o a cualquier componente del producto.

Pacientes gravemente debilitados

Pacientes que padecen depresión de la médula ósea tras la radioterapia o el tratamiento con otros antineoplásicos (recuento de leucocitos menor de 5.000/mm³, recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³).

Fluorouracilo está estrictamente contraindicado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Pacientes que sufren una infección potencialmente grave.

Tratamiento de neoplasias no malignas. El 5-fluorouracilo (5-FU) no se debe administrar en combinación con brivudina, sorivudina y análogos. La brivudina, sorivudina y análogos son potentes inhibidores de la enzima que metaboliza el 5-FU, la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

Advertencias y precauciones:

El Fluorouracilo debe ser administrado únicamente por médicos con experiencia en la utilización de antimetabolitos potentes.

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves, los pacientes deben ser hospitalizados, al menos durante el curso inicial de la terapia.

El tratamiento adecuado con fluorouracilo suele ir seguido de leucopenia, el recuento más bajo de glóbulos blancos se observa entre el día 7^o y el 14^o día del primer ciclo, pero ocasionalmente se retrasa hasta 20 días. El recuento generalmente vuelve a la normalidad a los 30 días. Se recomienda el control





diario de las plaquetas y de los recuentos de glóbulos blancos. Se debe suspender el tratamiento si las plaquetas descienden por debajo de 100.000 por mm^3 o si el recuento de glóbulos blancos cae por debajo de 3.500 por mm^3 . Si el recuento de glóbulos blancos cae por debajo de 2.000 por mm^3 , se recomienda que el paciente sea llevado a un aislamiento protector en el hospital y se le suministre el tratamiento preventivo apropiado para una infección sistémica.

Toxicidad: El fluorouracilo tiene un estrecho margen de seguridad y es un medicamento altamente tóxico. La terapia con Fluorouracilo debe interrumpirse de inmediato cada vez que aparece uno de los siguientes signos de toxicidad: leucopenia, trombocitopenia, estomatitis, esofagofaringitis, vómitos intratables, diarrea, ulceración oral, evidencia de ulceración gastrointestinal o hemorragia de cualquier origen. En raras ocasiones, se han notificado reacciones tóxicas graves e inesperadas (que incluyen estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) en asociación con fluorouracilo. Estas reacciones se han atribuido a la deficiencia de la actividad de la dipirimidina deshidrogenasa, que parece causar una eliminación prolongada del fluorouracilo. Cualquier forma de terapia que se sume al estrés del paciente, interfiere con la absorción nutricional o deprime la función de la médula ósea, aumentando la toxicidad del fluorouracilo. La relación entre dosis efectiva y tóxica es pequeña, de tal forma que la respuesta terapéutica es poco probable sin algún grado de toxicidad. Por lo tanto, se debe tener cuidado en la selección de pacientes y el ajuste de la dosis.

Mielosupresión: Los agentes citotóxicos, incluido el fluorouracilo, pueden producir mielosupresión (que incluye, entre otros, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia y trombocitopenia). La leucopenia y la trombocitopenia suelen seguir el tratamiento con fluorouracilo. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión severa incluyen infecciones. Las infecciones virales, bacterianas, fúngicas y / o parasitarias, ya sean localizadas o sistémicas, pueden estar asociadas con el uso de fluorouracilo solo o en combinación con otros agentes inmunosupresores. Estas infecciones pueden ser leves, graves y, a veces, fatales.

Cardiotoxicidad: Existe un mayor riesgo de muerte asociado con la readministración de fluorouracilo en pacientes con una reacción cardiovascular documentada.

Combinación de quimioterapia / radioterapia: Puede deprimir la función de la médula ósea y aumentar la toxicidad del fluorouracilo. Se debe tener extrema precaución cuando se administra fluorouracilo a pacientes que han recibido una dosis alta de radiación pélvica o que han sido tratados previamente con agentes alquilantes. El tratamiento con fluorouracilo puede potenciar la necrosis





causada por la radiación. El uso concomitante de otros agentes quimioterapéuticos puede deprimir la función de la médula ósea y aumentar la toxicidad del fluorouracilo.

Insuficiencia renal y hepática: El fluorouracilo debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o función hepática, ictericia o enfermedad cardíaca.

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa: En raras ocasiones, la toxicidad severa (por ejemplo, estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociada con el fluorouracilo se ha atribuido a la deficiencia de la actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). El resultado fatal se ha informado en algunos casos. La ausencia de esta enzima catabólica parece dar como resultado una eliminación prolongada de fluorouracilo. Se debe prestar especial atención al estado de la DPD al evaluar pacientes que experimentan toxicidades relacionadas con fluorouracilo.

Reacciones de fotosensibilidad: Algunos pacientes pueden experimentar reacciones de fotosensibilidad luego de la administración de fluorouracilo; se recomienda advertir a los pacientes que eviten la exposición prolongada a la luz solar.

Población pediátrica: El uso de Fluorouracilo no está recomendado en niños, ya que no se tienen datos de seguridad y eficacia en esta población.

Embarazo y lactancia: El empleo del fluorouracilo durante el embarazo y la lactancia está estrictamente contraindicado. Es preciso instaurar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas: El fluorouracilo puede inducir efectos secundarios como náuseas y vómitos que podrían interferir con la conducción o el uso de maquinaria pesada.

Dosificación y grupo etario:

Adultos:

La selección de una dosis apropiada y el régimen de tratamiento depende de la condición del paciente, el tipo de carcinoma que se está tratando y si el fluorouracilo debe administrarse solo o en combinación con otra terapia. La dosis diaria total de fluorouracilo no debe exceder 1 gramo. Es costumbre calcular la dosis de acuerdo con el peso corporal real del paciente a menos que haya obesidad, edema u otra forma de retención anormal de líquidos, como





ascitis. Antes del tratamiento, cada paciente debe ser evaluado cuidadosamente para estimar la dosis inicial óptima de fluorouracilo.

La reducción de la dosis es recomendable en pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Caquexia.
2. Cirugía mayor dentro de los 30 días anteriores.
3. Reducción de la función de la médula ósea.
4. Alteración de la función hepática o renal.

Dosis para adultos:

Los siguientes regímenes se recomiendan para su uso como agente único:

Tratamiento inicial:

Esto puede ser en forma de una infusión o una inyección, siendo la primera usualmente preferida debido a una menor toxicidad.

Infusión intravenosa:

15 mg/kg de peso corporal o 600 mg/m² pero no más de 1 g por infusión, diluido en 300 - 500 ml de glucosa al 5% o inyección de NaCl al 0,9% y administrado durante 4 horas. Alternativamente, la dosis diaria se puede infundir durante 30 a 60 minutos o se puede administrar como infusión continua durante 24 horas. La infusión se puede repetir diariamente hasta que haya evidencia de toxicidad o se haya alcanzado una dosis total de 12 a 15 g.

Inyección intravenosa:

12 miligramos / kg de peso corporal o 480 mg/m² por día durante 3 días consecutivos.

Si no aparecen los efectos tóxicos, el paciente puede recibir 6 miligramos / kg o 240 mg/m² por vía intravenosa los días 5, 7 y 9. Una pauta alternativa consiste en 15 mg/kg o 600 mg/m² en forma de inyección intravenosa única una vez a la semana a lo largo del ciclo.

Terapia de mantenimiento:

Un ciclo intensivo inicial puede ser seguido por una terapia de mantenimiento siempre que no se presenten efectos tóxicos significativos.

En todos los casos, los efectos secundarios tóxicos deben desaparecer antes de que se inicie la terapia de mantenimiento.

El tratamiento inicial de fluorouracilo puede repetirse después de un intervalo de 4 a 6 semanas desde la última dosis o, alternativamente, el tratamiento puede



continuarse con inyecciones intravenosas de 5 a 10 mg / kg de peso corporal o 200- 400 mg /m² a intervalos semanales.

Los síntomas tóxicos rara vez ocurren durante la terapia de mantenimiento. Sin embargo, si aparecen, la terapia debe suspenderse hasta que se resuelvan.

Otros métodos de administración:

Fluorouracilo puede ser utilizado en combinación con otros agentes citotóxicos o con radioterapia. En tales casos, las dosis deberían reducirse de forma correspondiente.

El Fluorouracilo también se puede administrar como una infusión intra-arterial continúa por goteo de 24 horas (5 a 7 miligramos/kg de peso corporal por día).

Vía de administración:

Parenteral, IV

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos

Agentes citotóxicos; Todos los medicamentos mielosupresores (por ejemplo, agentes citotóxicos utilizados en la quimioterapia combinada) pueden aumentar la hematotoxicidad del fluorouracilo.

El ácido folínico aumenta la toxicidad dirigida al ADN del fluorouracilo. Esta combinación debe usarse con precaución, ya que se informa que aumenta la toxicidad gastrointestinal del fluorouracilo.

El alopurinol puede disminuir el grado de depresión de la médula ósea producido por el fluorouracilo. Los estudios de esta posibilidad han informado resultados contradictorios.

Se ha informado que diversos agentes modulan bioquímicamente la eficacia antineoplásica o la toxicidad del fluorouracilo. Los fármacos más habituales incluyen metotrexato, metronidazol y ácido folínico.

La terapia de combinación con 5-fluorouracilo y levamisol se ha asociado con leucoencefalopatía inflamatoria multifocal (MILE). Los síntomas pueden incluir pérdida de memoria, confusión, parestesia, letargo, debilidad muscular, trastornos del habla, coma y convulsiones. El líquido cefalorraquídeo puede mostrar pleocitosis leve, y la tomografía computarizada y la resonancia magnética pueden mostrar lesiones en la sustancia blanca sugestiva de desmielinización. Si se produce este síndrome, el tratamiento debe suspenderse

Página 287 de 332

Acta No. 29 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de inmediato. La condición es al menos parcialmente reversible si se suspende el 5-fluorouracilo y el levamisol y se administran corticosteroides. El uso de levamisol y 5-fluorouracilo no es recomendado.

El pretratamiento con cimetidina antes del fluorouracilo intravenoso aumentó el área bajo la curva en un 27%. El aclaramiento corporal total se redujo en un 28%. Esto puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de fluorouracilo.

Se han notificado aumentos marcados del tiempo de protrombina y del INR en algunos pacientes estabilizados con terapia de warfarina después del inicio de los regímenes de fluorouracilo.

Se han reportado concentraciones crecientes de fenitoína en plasma durante el uso concomitante de fenitoína con capecitabina o su metabolito fluorouracilo. No se han realizado estudios formales de interacción entre fenitoína y capecitabina, pero se presume que el mecanismo de interacción es la inhibición del sistema isoenzimático CYP2C9 por capecitabina. Los niveles séricos de fenitoína mantenidos por encima del rango óptimo pueden producir encefalopatía o estados confusionales (psicosis por delirio) o, en raras ocasiones, disfunción cerebelosa irreversible. Por lo tanto, los pacientes que toman fenitoína concomitantemente con capecitabina o fluorouracilo deben ser monitoreados regularmente para detectar niveles elevados de fenitoína en el plasma.

Incompatibilidades

Debe evitarse la mezcla con medicamentos ácidos o que se descomponen en un ambiente alcalino.

Efectos inmunosupresores / aumento de la susceptibilidad a las infecciones:

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluido el fluorouracilo, puede provocar infecciones graves o mortales. La vacunación con una vacuna viva debe evitarse en pacientes que reciben fluorouracilo. Se pueden administrar vacunas inactivadas o muertas; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede verse disminuida.

Efectos en pruebas de laboratorio

El fluorouracilo podría interferir con las pruebas de diagnóstico de la función tiroidea causando aumentos en la tiroxina total y la liotironina debido al aumento de la unión de la globulina. La albúmina plasmática puede disminuir debido a la malabsorción de proteínas inducida por fármacos.





Reacciones adversas:

Los efectos indeseables notificados con más frecuencia son diarrea, náuseas. La leucopenia también es muy común y se deben seguir las precauciones descritas anteriormente.

Las frecuencias se definen con los siguientes intervalos:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100, <1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1 / 1,000, <1/100$)

Raras ($\geq 1 / 10,000, <1 / 1,000$)

Muy raro ($<1 / 10,000$), desconocido

Infecciones e infestaciones	Muy común: Infecciones Poco frecuentes: sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: leucopenia, mielosupresión, neutropenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia Raras: Agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunitario	Muy común: inmunosupresión Muy raro: reacción anafiláctica, shock anafiláctico
Desordenes endocrinos	Raras: aumento de T4 (tiroxina total), aumento de T3 (Triyodotironina total)
Trastornos metabólicos y nutricionales	Poco frecuentes: Hiperuricemia
Desórdenes psiquiátricos	Raro: Confusión
Trastornos del sistema nervioso	Raras: Ataxia, alteraciones extrapiramidales motoras, trastorno cerebeloso, alteraciones corticales, nistagmo, dolor de cabeza, vértigo, síntomas de la enfermedad de Parkinson, signos piramidales, euforia, leucoencefalopatía, trastornos del habla, afasia, convulsiones, coma, neuritis óptica, neuropatía periférica
Trastornos oculares	Frecuente: conjuntivitis Poco frecuentes: lagrimeo excesivo, dacriostenosis, cambios visuales, fotofobia, diplopía, reducción de la agudeza visual, blefaritis, ectropión
Trastornos cardíacos	Frecuentes: dolor en el pecho, taquicardia, cambios en el ECG, angina de pecho Raras: arritmia, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía dilatada, shock cardíaco, paro cardíaco, muerte súbita cardíaca





Trastornos vasculares	Raras: vasculitis, síndrome de Raynaud, isquemia cerebral, isquemia intestinal, isquemia periférica, tromboembolismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes: epistaxis, disnea, broncospasmo
Desórdenes gastrointestinales	Muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, mucositis, estomatitis Poco frecuentes: ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes: daño a las células hepáticas Raras: necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Poco frecuentes: Dermatitis, hiperpigmentación, decoloración de las uñas, hiperpigmentación de las uñas, distrofia ungueal, dolor en el lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, onicólisis, exantema, piel seca, urticaria, fotosensibilidad.
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Muy frecuentes: fiebre, fatiga Poco frecuente: Tromboflebitis, deshidratación.

Condicion de venta: Con formula facultativa

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. CREMA NO. 4 FORMULA CONCENTRADA

Expediente : 19975922

Radicado : 2017050127

Fecha : 22/06/2017

Interesado : Grupo de Medicamentos de la Dirección de Registros Sanitarios

Principio activo: óxido de zinc 40,00 g 100 g ungüento tópico





Forma farmacéutica: crema tópica

Indicaciones: protector cutáneo, útil en el tratamiento y prevención de la pañalitis. Promueve la cicatrización.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Advertencias: uso externo. Evitar el contacto con los ojos. No utilizar como tratamiento de la pañalitis moderada a grave.

Solicitud: El Grupo de Medicamentos de la Dirección de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos:

1. Se solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre dosificación del producto (Posología y tiempo de tratamiento el producto), teniendo en cuenta que dentro de las actas publicadas por la SEMPB no se encuentra información descrita, así mismo el usuario informa dentro de la etiqueta “capa permanente entre cambio y cambio de pañal” por lo cual solicito concepto sobre esta proclama teniendo en cuenta que el producto al ser un medicamento, debe informar el tiempo máximo uso, ya que si es para protección preventiva, el Instituto cuenta con un producto de uso cosmético (Expediente: 20076487, Crema NO. 4 (transparente) y Expediente: 20050383, Crema NO. 4 (NATURALS), ya que como no se cuenta con concepto de la SEMBP no se podría tomar una decisión, así mismo una vez consultado en las bases de datos del Martin Dale, Micromedex y en el Innovador (DESITIN que actualmente no cuenta con R.S Vigente), no se encuentra soporte farmacológico . Se recomienda además, tener en cuenta el resumen de la Información Farmacológica presentado por el interesado, mediante la radicación de la referencia
2. Se solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la concentración de 0.15 g de la Vitamina E (Alfa Tocoferol acetato), y de la vitamina A (Palmitato 1,7 mIU/g) 0.15 g, si estas tienen acción terapéutica en el ungüento tópico, teniendo en cuenta que en el Acta No. 14 de 2016 SEMPB numeral 3.11.4., el producto METATITANE® pomada expediente: 35256, tiene como principio activo Vitamina A Palmitato 0,15g.

Sírvase hacer extensivo el concepto para el expediente No.19975922 CREMA NO. 4 formula concentrada





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto del el Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.3.2., en el sentido de dar respuesta al punto 2 de la consulta:

- 2. Rta: La Sala considera que la vitamina A en el producto de la referencia debe ser considerado un excipiente no un principio activo, por cuanto no tiene actividad farmacológica como emoliente, demulcente o protector en la indicación aprobada para el producto de la referencia.

3.3.2. CLARITYNE® D REPETABS (clorhidrato de fenilefrina, loratadina)

Radicado : 20181181628
Fecha : 06/09/2018
Interesado : Bayer S.A

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Octubre de 2018 al interesado Bayer S.A con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Clarityne® D Repetabs (concepto Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.1.11.1.).

3.3.3. RADICADO 20181181773

Fecha : 06/09/2018
Interesado : Aristizabal & Jimenez Abogados

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- 1. ¿Existe alguna obligación de declarar una advertencia para los pacientes hipertensos y/o con otras patologías que se vean alteradas por los niveles de sodio en los medicamentos que contengan excipientes con sodio? Si su respuesta es afirmativa, solicito me informe:
 - a. ¿Dónde se encuentra regulada la obligación de declarar la advertencia precitada?





- b. ¿Cuáles son los niveles de sodio en los excipientes de un medicamento que requieren de la declaración de la advertencia para pacientes hipertensos y/o con otras patologías?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que:

- a. ¿Dónde se encuentra regulada la obligación de declarar la advertencia precitada?

Rta: Aunque no está regulada la obligación de declarar la advertencia precitada, el Artículo 72 del Decreto 677 de 1995 establece que las advertencias hacen parte de la información contenida en las etiquetas y empaques de los medicamentos, dentro de las cuales se incluye lo relacionado con la presencia de excipientes que puedan alterar alguna patología o condición sistémica en los pacientes.

“Parágrafo 1º. En las etiquetas y empaques de los medicamentos de venta bajo fórmula médica u odontológica, salvo los casos excepcionales determinados por el Invima, no deben aparecer las indicaciones del producto, pero sí la posología, advertencias y las contraindicaciones.”

- b. ¿Cuáles son los niveles de sodio en los excipientes de un medicamento que requieren de la declaración de la advertencia para pacientes hipertensos y/o con otras patologías?

Rta: Si bien no existe un nivel mínimo de sodio en los excipientes que requiera de la declaración, todos los medicamentos que lo contengan deben advertir sobre la presencia de este excipiente dentro de su información farmacológica de seguridad lo cual puede variar teniendo en cuenta la cantidad del excipiente, el tipo de enfermedad y la severidad de la misma, como se menciona a continuación:

“Este medicamento contiene sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio.”

Adicionalmente, la Sala considera que todos los medicamentos que contengan sodio deben incluir esta leyenda indicando el contenido neto de sodio.



3.4. ACLARACIONES

3.4.1. ESBRIET®

Expediente : 20124794

Radicado : 2017037118 / 2017124910

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.6., en el sentido de indicar que la forma farmacéutica y la composición es la siguiente:

Composición:

**Cada comprimido recubierto contiene 534 mg de pirfenidona
Cada comprimido recubierto contiene 801 mg de pirfenidona**

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

3.4.2. GENTAMICINA

Expediente: 19945416

Radicado: 20181208928

Concentración:

Cada ampolla de 1 mL contiene gentamicina 40 mg.
Cada ampolla de 2 mL contiene gentamicina 80 mg.
Cada ampolla de 3 mL contiene gentamicina 120 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas solicita a la Sala Especializada de Medicamentos aclaración del concepto emitido en Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.1.13.3., en el sentido de revisar las precauciones y advertencias relacionadas con el excipiente Bisulfito de Sodio”

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.1.13.3., en el sentido de señalar que las precauciones y advertencias relacionadas con el excipiente Bisulfito de Sodio aplican únicamente para los productos que en su composición (fórmula cualicuantitativa) contienen el excipiente mencionado previamente.





3.4.3. CAPSAICINA

Radicado: 2016111766

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.13.5., en el sentido de hacer extensiva la unificación para el principio activo Capsaicina crema en la concentración de 0.075%.

3.4.4. VITAC POPS MK 500 MG

Expediente : 20109832
Radicado : 2016068228

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2018 SEM numeral 3.3.9., en el sentido de indicar que la forma farmacéutica es Polvo oral y no como aparece en el acta de la referencia.

3.4.5. GENVOYA

Expediente : 20111795
Radicado : 20181146763
Fecha : 14/08/2018
Interesado : Gilead Sciences, INC
Fabricante : Patheon Inc.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos aclarar la información farmacológica de seguridad aprobada en el Acta No.22 de 2016, numeral 3.1.1.6 con respecto a las precauciones, advertencias, reacciones adversas, interacciones, recomendaciones en posología para el grupo etario aprobado, embarazo, lactancia y fertilidad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 22 de 2016 SEMPB, numeral 3.1.1.6., en el sentido de indicar que la información aprobada es la siguiente y no la que allí aparece:





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

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las guías de tratamiento nacionales, para prevenir la transmisión.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Genvoya en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC). Tenofovir alafenamida es activo contra el virus de la hepatitis B (VHB), pero su eficacia clínica contra este virus se está investigando y no está aún plenamente establecida.

La interrupción del tratamiento con Genvoya en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Genvoya hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.





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 el VHB.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Genvoya en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser vigilados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Alteración del peso corporal y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para vigilar las concentraciones de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado in vitro e in vivo que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en niños VIH negativo expuestos in útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactacidemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son a menudo transitorias. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto in útero a análogos de nucleósidos o nucleótidos, incluso los niños VIH negativo, se deben someter a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser





minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por VIH tratados con TARC, incluyendo emtricitabina, se han notificado casos de síndrome de reconstitución inmune. Cuando se instaure una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por Pneumocystis jirovecii. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban Genvoya o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe recomendar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Nefrotoxicidad





No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

Administración concomitante de otros medicamentos

Algunos medicamentos no se deben administrar de forma concomitante con Genvoya.

Otros medicamentos antirretrovirales

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales.

Requisitos de anticoncepción

Las pacientes en edad fértil deben o bien utilizar un anticonceptivo hormonal que contenga al menos 30 µg de etinilestradiol y que contenga norgestimato como progestágeno, o bien usar un método de anticoncepción alternativo fiable. No se conoce el efecto de la administración concomitante de Genvoya con anticonceptivos orales que contienen progestágenos distintos de norgestimato y, por lo tanto, se debe evitar.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que 2396 pacientes recibieron Genvoya. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos durante 96 semanas fueron náuseas (10%), diarrea (7%) y cefalea (6%) (datos combinados de los estudios clínicos de fase 3 GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento que recibieron Genvoya).

Tabla de reacciones adversas





Las reacciones adversas de la tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 2: Tabla de 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

1 Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase 3 de Genvoya, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia post-comercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

2 Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase 3 de Genvoya, pero fue identificada a partir de estudios clínicos para elvitegravir cuando se utilizó con otros antirretrovirales.





3 Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia post-comercialización para emtricitabina, pero no se observó en los estudios clínicos aleatorizados controlados, en adultos o estudios clínicos pediátricos de VIH con emtricitabina. La categoría de frecuencia de poco frecuentes se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estos estudios clínicos (n = 1563).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Cambios en la creatinina sérica

Cobicistat aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de la creatinina sin afectar a la función glomerular renal. En los estudios clínicos con Genvoya, se produjeron aumentos de la creatinina sérica en la semana 2 del tratamiento y se mantuvieron estables durante 96 semanas. En los pacientes que nunca habían recibido tratamiento, se observó un cambio medio con respecto al valor basal de $0,04 \pm 0,11$ mg/dL ($3,5 \pm 9,7$ μ mol/L) después de 96 semanas de tratamiento. Los aumentos medios con respecto al valor basal en el grupo tratado con Genvoya fueron menores que los observados en el grupo tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 96 (diferencia -0,03, $p < 0,001$).





Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En estudios en pacientes que nunca habían recibido tratamiento se observaron aumentos con respecto al valor basal en ambos grupos de tratamiento para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 96. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con Genvoya que en el tratado con E/C/F/TDF en la semana 96 ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 96 fue de 0,1 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con Genvoya y de 0,0 (-0,4; 0,5) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

Población pediátrica

La seguridad de Genvoya en pacientes pediátricos de 12 a < 18 años infectados por el VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento fue evaluada a lo largo de 24 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106). El perfil de seguridad en 50 pacientes adolescentes que recibieron tratamiento con Genvoya fue similar al de los adultos.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de Genvoya en 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento ($n = 6$), o bien eran pacientes suprimidos virológicamente ($n = 242$), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGCG]: 30-69 mL/min) fue evaluada a lo largo de 24 semanas.

En un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112). El perfil de seguridad de Genvoya en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de Genvoya fue evaluada en aproximadamente 70 pacientes coinfectados por VIH/VHB actualmente en tratamiento del VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249). Según esta experiencia limitada, el perfil de





seguridad de Genvoya en pacientes coinfectados por VIH/VHB parece ser similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de Genvoya consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales así como la observación del estado clínico del paciente.

Dado que elvitegravir y cobicistat se unen en gran medida a proteínas plasmáticas, es improbable que se eliminen de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Emtricitabina se puede eliminar mediante hemodiálisis, que elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina en un periodo de diálisis de 3 horas iniciado en un plazo de 1,5 horas después de la administración de emtricitabina. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal.

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 vasoespasmio 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





Las interacciones entre los componentes de Genvoya y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran a continuación en la tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con Genvoya o con los componentes de Genvoya (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con Genvoya.

Tabla 1. Interacciones entre los componentes individuales de Genvoya y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
ANTIINFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{mín} : ↑ 67% C _{máx} : ↔ Las concentraciones de ketoconazol y/o cobicistat pueden aumentar con la administración concomitante de Genvoya.	Cuando se administre con Genvoya, la dosis diaria máxima de ketoconazol no debe superar los 200 mg por día. Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una vigilancia clínica durante la administración concomitante.





Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
Itraconazol ³ Voriconazol ³ Posaconazol ³ Fluconazol	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de itraconazol, fluconazol y posaconazol pueden aumentar cuando se administran de manera concomitante con cobicistat.</p> <p>Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir cuando se administra de forma concomitante con Genvoya.</p>	<p>Se debe realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante con Genvoya. Cuando se administre con Genvoya, la dosis diaria máxima de itraconazol no debe superar los 200 mg por día.</p> <p>Se recomienda realizar una evaluación de la relación riesgo/beneficio para justificar el uso de voriconazol con Genvoya.</p>

Antimicobacterianos		
Rifabutina (150 mg en días alternos)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>La administración concomitante de rifabutina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p> <p>Rifabutina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{max}: ↑ 384%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de Genvoya con rifabutina.</p> <p>Si la combinación es necesaria, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg 3 veces por semana en días establecidos (por ejemplo, lunes-miércoles-viernes). Es preciso incrementar la monitorización de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, incluyendo neutropenia y uveítis, debido al aumento previsto de la exposición a desacetil-rifabutina. No se ha estudiado una reducción ulterior de la dosis de rifabutina. Se debe tener en cuenta que es posible que una dosis de 150 mg dos veces por semana no proporcione una exposición óptima a rifabutina, con el consiguiente riesgo de resistencia a rifamicina y fracaso del tratamiento.</p>





Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
Medicamentos contra el virus de la hepatitis C		
Telaprevir (750 mg tres veces al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día) ⁴	<p>Telaprevir: AUC: ↔ C_{mín}: ↔ C_{máx}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{mín}: ↑ 29% C_{máx}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{mín}: ↑ 232% C_{máx}: ↔</p>	La administración concomitante con telaprevir tiene el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia antiviral clínica de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Genvoya y telaprevir.





Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
<p>Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 una vez al día)/ Emtricitabina (200 mg una vez al día)/ Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{mín}: ↑ 93% C_{máx}: ↑ 65%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{mín}: N/A C_{máx}: ↑ 28%</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-566500: AUC: ↔ C_{mín}: ↔ C_{máx}: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{mín}: ↑ 66% C_{máx}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{mín}: ↑ 46% C_{máx}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 53% C_{mín}: ↑ 225% C_{máx}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{mín}: ↔ C_{máx}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{mín}: N/A C_{máx}: ↔</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir/sofosbuvir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.</p>





Boceprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	La administración concomitante con boceprevir tiene el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia antiviral clínica de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Genvoya y boceprevir.
Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
Antibióticos macrólidos		
Claritromicina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de claritromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas por la administración concomitante de Genvoya.	La dosificación de claritromicina debe basarse en el ClCr del paciente, teniendo en cuenta el efecto de cobicistat sobre el ClCr y la creatinina sérica (ver sección 4.8). Pacientes con ClCr igual o superior a 60 mL/min: No es necesario ajustar la dosis de claritromicina. Pacientes con ClCr entre 30 mL/min y 60 mL/min: Se debe reducir la dosis de claritromicina en un 50%.
Telitromicina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de telitromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas por la administración concomitante de Genvoya.	Se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante de Genvoya.





Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina (200 mg dos veces al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>La administración concomitante de carbamazepina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat.</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72%</p> <p>Carbamazepina: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40%</p> <p>Carbamazepina-10,11-epóxido: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%</p>	<p>La carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de elvitegravir y cobicistat, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. La administración concomitante de Genvoya con carbamazepina está contraindicada (ver sección 4.3).</p>
GLUCOCORTICOIDES		
Corticosteroides inhalados/nasales		
Fluticasona	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>El uso concomitante de propionato de fluticasona inhalado o nasal con Genvoya puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fluticasona, con la consiguiente reducción de las concentraciones séricas de cortisol.</p>	<p>Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante de Genvoya.</p>





Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
ANTIACIDOS		
Suspensión antiácida que contiene magnesio/aluminio (20 mL dosis única)/ Elvitegravir (50 mg dosis única)/ Ritonavir (100 mg dosis única)	<p>Elvitegravir (suspensión antiácida tras ± 2 horas): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir (administración simultánea): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47%</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas de elvitegravir son más bajas con antiácidos debido a la formación local de complejos en el tracto gastrointestinal y no a cambios en el pH gástrico. Se recomienda un intervalo de separación de al menos 4 horas entre la administración de Genvoya y la de los antiácidos.</p> <p>Para información sobre otros fármacos reductores del ácido (p. ej., antagonistas de los receptores H₂ e inhibidores de la bomba de protones), ver "Ensayos realizados con otros medicamentos".</p>
SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS		
Suplementos multivitamínicos	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	Dado que cuando Genvoya se administra de forma concomitante con suplementos multivitamínicos no es posible excluir el efecto de formación de complejos catiónicos de elvitegravir, se recomienda separar por un intervalo de al menos 4 horas la administración de Genvoya y la de los suplementos multivitamínicos.





ANTIDIABÉTICOS ORALES		
Metformina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Cobicistat es un inhibidor reversible de MATE1 y las concentraciones de metformina pueden aumentar cuando se administra de forma concomitante con Genvoya.</p>	<p>Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización del paciente y ajustar la dosis de metformina en los pacientes tratados con Genvoya.</p>





Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
ANALGESICOS NARCOTICOS		
Metadona (80-120 mg)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>Metadona: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis de metadona.
Buprenorfina/Naloxona (16/4 a 24/6 mg)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↑ 12%</p> <p>Naloxona: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis de buprenorfina/naloxona.





Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
<p>Norgestimato (0,180/0,215 mg una vez al día)/ Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)⁴</p>	<p>Norgestimato: AUC: ↑ 126% C_{min}: ↑ 167% C_{max}: ↑ 108%</p> <p>Etinilestradiol: AUC: ↓ 25% C_{min}: ↓ 44% C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Se debe actuar con precaución cuando se administre Genvoya de forma concomitante con un anticonceptivo hormonal. El anticonceptivo hormonal debe contener al menos 30 µg de etinilestradiol y contener norgestimato como progestágeno o las pacientes deben usar un método de anticoncepción alternativo fiable (ver secciones 4.4 y 4.6).</p> <p>Se desconocen los efectos a largo plazo de los incrementos sustanciales en la exposición a progesterona. El efecto de la administración concomitante de Genvoya con anticonceptivos orales que contienen progestágenos distintos de norgestimato no se conoce y por lo tanto se debe evitar.</p>





ANTIARRITMICOS		
Digoxina (0,5 mg dosis única)/ Cobicistat (150 mg dosis múltiples)	Digoxina: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Se recomienda vigilar la concentración de digoxina cuando ésta se combine con Genvoya.
Disopiramida Flecainida Lidocaina sistémica Mexiletina Propafenona	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de estos fármacos antiarrítmicos pueden aumentar cuando se administran de forma concomitante con cobicistat.	Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante con Genvoya.
ANTIHIPERTENSIVOS		
Metoprolol Timolol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de los beta bloqueadores pueden aumentar cuando se administran de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización clínica y puede ser necesario reducir la dosis cuando estos fármacos se administren de forma concomitante con Genvoya.





Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de los bloqueadores de los canales del calcio pueden aumentar cuando se administran de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda realizar una vigilancia clínica de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con Genvoya.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentan	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. La administración concomitante de Genvoya puede provocar un descenso de los niveles de exposición a elvitegravir y/o cobicistat y la pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	Se pueden considerar antagonistas alternativos de los receptores de la endotelina.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas por la administración concomitante de Genvoya.	Se recomienda vigilar el índice internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante de Genvoya. La vigilancia del INR se debe continuar durante las primeras semanas tras la suspensión del tratamiento con Genvoya.
Dabigatrán	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de dabigatrán pueden aumentar por la administración concomitante de Genvoya.	Se recomienda realizar una vigilancia clínica cuando dabigatrán se administre de forma concomitante con inhibidores de la P-gp. Una prueba de la coagulación ayuda a identificar a los pacientes con riesgo aumentado de hemorragia debido al aumento de la exposición a dabigatrán.





Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
AGONISTA BETA INHALADO		
Salmeterol	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>La administración concomitante con Genvoya puede aumentar las concentraciones plasmáticas de salmeterol, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.</p>	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol con Genvoya.





INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		
Rosuvastatina (10 mg dosis única)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rosuvastatina: AUC: ↑ 38% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 89%</p>	Las concentraciones de rosuvastatina aumentan transitoriamente cuando se administra con elvitegravir y cobicistat. No es necesario modificar las dosis cuando rosuvastatina se administra en combinación con Genvoya.
Atorvastatina Pitavastatina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de atorvastatina y pitavastatina pueden aumentar cuando se administran con elvitegravir y cobicistat.</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de atorvastatina con Genvoya. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la menor dosis posible de atorvastatina con una cuidadosa monitorización de la seguridad.</p> <p>Se debe actuar con precaución cuando se administre de forma concomitante Genvoya con pitavastatina.</p>
Pravastatina Fluvastatina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Se prevé que las concentraciones de estos inhibidores de la HMG Co-A reductasa aumenten transitoriamente cuando se administran con elvitegravir y cobicistat.</p>	No es necesario modificar las dosis cuando se administran en combinación con Genvoya.





Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
Lovastatina Simvastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	La administración concomitante de Genvoya y lovastatina y simvastatina está contraindicada (ver sección 4.3).
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafilo	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Los inhibidores de la PDE-5 se metabolizan principalmente mediante CYP3A. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de sildenafil y tadalafil, que pueden provocar reacciones adversas asociadas a los inhibidores de la PDE-5.</p>	<p>La administración concomitante de Genvoya y sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada.</p> <p>Se debe actuar con precaución, incluyendo una consideración de reducir la dosis, cuando se administre de forma concomitante Genvoya con tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.</p> <p>Para el tratamiento de la disfunción eréctil, cuando se administren de forma concomitante con Genvoya, se recomiendan dosis únicas no mayores de 25 mg en 48 horas para sildenafil, de 2,5 mg en 72 horas para vardenafilo, o de 10 mg en 72 horas para tadalafil.</p>





ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg dosis única)/ Genvoya (150/150/200/10 mg una vez al día)	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sertralina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Las concentraciones de sertralina no se ven afectadas por la administración concomitante de Genvoya. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren de forma concomitante.
Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
Antidepresivos tricíclicos (ADT) Trazodona Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) Escitalopram	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de los fármacos antidepresivos pueden aumentar cuando se administran de manera concomitante con cobicistat.</p>	Se recomienda un cuidadoso ajuste progresivo de la dosis del antidepresivo y una vigilancia de la respuesta al mismo.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de estos fármacos inmunosupresores pueden aumentar cuando se administran con cobicistat.</p>	Se recomienda realizar una monitorización terapéutica durante la administración concomitante con Genvoya.



SEDANTES/HIPNOTICOS		
<p>Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Triazolam se metaboliza principalmente mediante CYP3A. La administración concomitante con Genvoya puede aumentar las concentraciones plasmáticas de este medicamento, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.</p> <p>Las concentraciones de otras benzodiazepinas, incluyendo diazepam, pueden aumentar cuando se administran con Genvoya.</p> <p>Dadas las rutas de eliminación no mediadas por el CYP de lorazepam, no se prevén efectos sobre sus concentraciones plasmáticas cuando se administra de forma concomitante con Genvoya.</p>	<p>La administración concomitante de Genvoya con triazolam está contraindicada (ver sección 4.3). Con otros sedantes/hipnóticos, puede ser necesario reducir la dosis y se recomienda realizar una monitorización de las concentraciones.</p>





Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única)/ Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única)/ Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Midazolam se metaboliza principalmente mediante de CYP3A. Debido a la presencia de cobicistat, la administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.	La administración concomitante de Genvoya con midazolam administrado por vía oral está contraindicada (ver sección 4.3).
ANTIGOTOSOS		
Colchicina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento.	Puede ser necesario reducir las dosis de colchicina. Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con colchicina en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

N/A = no aplicable

- 1 Cuando se disponía de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.
- 2 Estos estudios se realizaron con elvitegravir potenciado con ritonavir.
- 3 Estos son medicamentos de la misma clase para los que se pudieron predecir interacciones similares.
- 4 Este estudio se realizó utilizando elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

Estudios realizados con otros medicamentos

De acuerdo con los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Genvoya o con los componentes de Genvoya, no se han observado ni son de prever interacciones medicamentosas clínicamente relevantes entre los componentes de Genvoya y los siguientes medicamentos: entecavir, famciclovir, ribavirina, famotidina y omeprazol.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / anticoncepción en hombres y mujeres





El uso de Genvoya se debe acompañar del empleo de métodos anticonceptivos efectivos.

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de Genvoya o de sus componentes en mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de Genvoya en mujeres embarazadas. No obstante, existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de elvitegravir, cobicistat o emtricitabina, cuando se administran por separado, en términos de parámetros de fertilidad, embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de tenofovir alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal de tenofovir alafenamida.

Genvoya solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si elvitegravir, cobicistat o tenofovir alafenamida se excretan en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que elvitegravir, cobicistat y tenofovir se excretan en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/niños. Por tanto, Genvoya no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al niño, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no amamenten sus hijos bajo ninguna circunstancia.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad relativos al uso de Genvoya en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos de elvitegravir, cobicistat,



emtricitabina y tenofovir alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben saber que se ha notificado mareo durante el tratamiento con Genvoya

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

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

Si el paciente omite una dosis de Genvoya en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Genvoya lo antes posible con alimentos y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Genvoya por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Genvoya, debe tomar otra tableta.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en adultos con un aclaramiento de creatinina estimado (CICr) \geq 30 mL/min.

Genvoya no se debe iniciar en pacientes con un CICr estimado $<$ 30 mL/min, ya que se dispone de datos limitados sobre el uso de Genvoya en esta población.

El tratamiento con Genvoya se debe suspender en los pacientes cuyo CICr estimado descienda por debajo de 30 mL/min durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No



se ha estudiado Genvoya en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de Genvoya en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Genvoya en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Forma de administración

Genvoya se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos. La tableta recubierta no se debe masticar, triturar ni partir.

3.1.12. INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1. DUPILUMAB solución inyectable x 30 mg

Radicado: 20181210040
Fecha: 11/10/2018
Interesado: Genzyme de Colombia Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Dupilumab solución inyectable x 300 mg en el listado de medicamentos vitales no disponibles describiendo los resultados de los estudios de eficacia y seguridad en grupo de población específica

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando que:

El medicamento Dupilumab x 300 mg cuenta con evaluación farmacológica aprobada: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. El medicamento puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica (Acta No. 02/2017 de la SEMNIMB numeral 3.2.1.2.)





El principio activo: Dupilumab x 300 mg se encuentra incluido en las Normas farmacológicas, 13.1.16.0.N10 grupo de medicamentos piel y mucosas Medicación dermatológica

No aportaron los soportes solicitados en lo referente a:

Que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes que no tiene sustitutos en el mercado. (Concepto de sociedad científica, revisión científica del estado del arte con literatura especializada, estudios clínicos finalizados, guías de tratamientos actualizadas o revisiones sistemáticas de buena calidad, por ejemplo)

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima considera que no se reúnen los criterios para clasificar al medicamento solicitado como un medicamento vital no disponible, por lo tanto no se incluye en el listado que el decreto 481/2004 destinado para los casos de medicamentos indispensables e irremplazables 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.

3.1.12.2. ALBÚMINA SÉRICA HUMANA NANOCOLOIDE EN CONCENTRACIÓN DE 0.5 MG

Radicado: 20181211092

Fecha: 12/10/2018

Interesado: Productos farmacéuticos para medicina nuclear Pronuclear SAS

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Albúmina sérica humana nanocoloide en concentración de 0.5 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles por disponer de registro sanitario en la concentración de 1 mg. Describe el interesado que ambas concentraciones tienen la misma indicación.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la solicitud de retiro de la concentración de 0.5 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles en el Invima identificando que:





En el Acta 22 de 2016 SEMPB primera parte, la empresa Pronuclear S.A.S sometió a evaluación farmacológica el medicamento Albúmina sérica humana nanocoloide en concentración de 1 mg, que fue aprobada para las siguientes indicaciones:

“Este producto medicinal es para uso diagnóstico solamente. El producto es un radiofármaco después de su reconstitución con solución sódica de 99mTcpernecato 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”

En el Acta 2 segunda parte del año 2017 SEM, la empresa Selig de Colombia S.A sometió a evaluación farmacológica el medicamento Albúmina sérica humana nanocoloide en concentración de 0.5 mg, que fue aprobada para las siguientes indicaciones:

“Escaneo linfático para demostrar la integridad del sistema linfático y la diferenciación de la obstrucción linfática de las venas. Detección del ganglio centinela en: melanoma maligno y cáncer de mama”

La Sala especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora SEM, considera que se hace necesario realizar unificación de las indicaciones del medicamento Albúmina sérica humana nanocoloide en concentración de 0.5 mg y 1.0 mg. Por lo tanto las indicaciones aprobadas son las siguientes

Este producto medicinal es para uso diagnóstico solamente. El producto es un radiofármaco después de su reconstitución con solución sódica de 99mTcpernecato y puede ser usado para administración intravenosa en los siguientes casos:





- **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**
- **Detección del ganglio centinela en: melanoma maligno y cáncer de mama”**

Hecha esta unificación procede el retiro del listado de medicamentos y productos biológicos el medicamento Albúmina sérica humana nanocoloide en concentración de 0.5 mg

Se recuerda a los interesados la obligatoriedad del reporte de no comercialización de acuerdo a lo establecido en el artículo 8 del decreto 843/2016 en lo referente a reporte de información.

3.1.12.3. RAMUCIRUMAB 10mg/mL solución para infusión intravenosa

Radicado: 20181109498/20181182978
Fecha: 01/06/2018 - 07/09/2018

Interesado: Eli Lilly Interamericana INC

El interesado presenta respuesta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora sobre los requerimientos solicitados para el estudio de la inclusión del medicamento Ramucirumab 10mg/mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles. Allega Meta análisis de los estudios sobre la eficacia y seguridad del medicamento en el manejo de los pacientes que cursan con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando:

El medicamento Ramucirumab cuenta con evaluación farmacológica aprobada “en combinación con paclitaxel el cual está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gástrico-esofágico avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad, posterior a la quimioterapia con fluoropirimidina





o platino con un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional (EF) de 0 o 1” como figura en el numeral 3.8.3 del acta 06 de 2017 de la SEMPB

El principio activo: Ramucirumab 10mg/1mL se encuentra incluido en las Normas farmacológicas, 6.0.0.0.N10 grupo de medicamentos Antineoplásicos y otros medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer

Analizados los soportes allegados no se demuestra que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable y sin sustitutos por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima considera que no se reúnen los criterios para clasificar al medicamento solicitado como un medicamento vital no disponible. Por lo anterior no se incluye en el listado que el Decreto 481/2004 destinado para los casos de medicamentos indispensables e irremplazables 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

3.1.12.4. PONATINIB Tabletas x 15 y 45 mg

Radicado: 20181186107
 Fecha: 12/09/2018
 Interesado: Pint Pharma Colombia SAS

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos hechos para el estudio de la inclusión de PONATINIB Tabletas x 15 y 45 mg, en el listado de medicamentos vitales no disponibles. Aporta la revisión del estado del arte a nivel europeo, latinoamericano

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando que:

El medicamento Ponatinib cuenta con evaluación farmacológica aprobada “Ponatinib está indicado en pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I





- **Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I” como figura en el Acta No. 02 de 2018 de la SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6**

El principio activo: Ponatinib x 15 y 45 mg se encuentra incluido en las Normas farmacológicas, 6.0.0.0.N10 grupo de medicamentos Antineoplásicos y otros medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer

Analizados los soportes allegados, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria a lo solicitado, no demuestra que cumpla con los criterios del Decreto 481/2004 para ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, listado destinado para los casos de medicamentos indispensables e irremplazables 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

Siendo las 16:00 del día 16 de Octubre de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM





JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

